



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE



Année: 2020

Thèse N°: 422

**APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS LE
DIAGNOSTIC DES INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUES
BASSES COMMUNAUTAIRES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame LAKSSIR IKHLASS

Née le 24/09/1994 à Salé

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire _ Rabat

**Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine**

Mots Clés : infection respiratoire, bactériologie conventionnelle, biologie moléculaire

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de microbiologie

Président

Madame Mariama CHADLI

Professeur de microbiologie

Rapporteur

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Juge

Madame Saida TELLAL

Professeur de biochimie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

** Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique _____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad.*

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

*** Enseignants Militaires**

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHARCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* **Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale *

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah *

Pr. JEAIDI Anass *

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pr. OULAHYANE Rachid*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génycologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham *

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUEH Saad *

Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

Je dédie cette thèse à

Allah

*LOUANGE A ALLAH TOUT PUISSANT, QUI M'A PERMIS
DE VOIR CE JOUR TANT ATTENDU.*

Le très Haut, le très miséricordieux, Le très grand,

Maître des cieux et de terre

Qui m'a donné le courage, la force et la patience pour aller jusqu'au

bout et réaliser mon rêve d'enfance

Qui m'a guidé sur le droit chemin,

*Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et
miséricorde.*

" اَلْحَمْدُ لِلّٰهِ حَمْدًا كَثِيرًا "

AU PROPHETE MOHAMED

Paix et salut sur lui

À
Feu Sa Majesté Le Roi
Hassan II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

À Sa Majesté Le Roi

Mohammed VI

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général
des Forces Armées Royales*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

*À
Son Altesse Royale
Le Prince Héritier
Moulay El Hassan*



Que Dieu le garde.

À

*Son Altesse Royale
Le Prince Moulay Rachid*



Que Dieu le protège.



À TOUTE LA FAMILLE ROYALE



À
Monsieur Le Général De Corps D'armée
Abdelfatah LOUARAK
Inspecteur Général Des FAR Et Commandant De La Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration

À
Monsieur Le Médecin Général De Brigade
Mohammed ABBAR
Professeur En urologie.
Inspecteur Du Service De Santé Des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

À
Monsieur Le Médecin Général De Brigade
EL Mehdi ZBIR
Professeur de Cardiologie.
Médecin chef de l'HMIMV – Rabat

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



À
Monsieur le Médecin Général De Brigade
Abdelatif BOULAHYA
Professeur De Chirurgie Cardio-Vasculaire.
Médecin Chef De L'Hôpital Militaire Avicenne De Marrakech

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À
Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed ELBAAJ
Professeur de médecine interne.
Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération


À
Monsieur le Médecin Colonel Major
Taoufiq AMEZIANE
Professeur en Médecine Interne
Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect Et notre profonde considération



*À Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane EL MATAR
Commandant le Groupement Formation
et Instruction de L'ERSSM*

En témoignage de notre grand respect, et notre profonde considération.



*À ceux qui me sont les plus chers
À ceux qui ont toujours cru en moi
À ceux qui m'ont toujours encouragée
Je dédie cette thèse à...*

À MES TRÈS CHERS PARENTS MME NADIA EZEKARI,

MR MUSTAPHA LAKSSIR

À mes chers parents , les personnes que j'aime le plus au monde, ceux qui m'ont donné la vie, et qui m'ont toujours procuré de la douceur, la tendresse et de l'amour inconditionnel, vous êtes les bougies qui illuminent ma vie et qui éclairent mon chemin, vous m'avez tout donné sans compter, vous êtes mes meilleurs amis ... Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance pour votre présence, pour vos encouragements , et votre soutien indéfectible depuis mon enfance et durant toutes mes années d'études , vous m'avez inculqué les valeurs nobles de la vie , l'honnêteté et la responsabilité , vous étiez toujours là pour me soutenir et me reconforter dans les moments les plus difficiles , toujours les premiers à essuyer mes larmes et soulager mes peines , je me sens très bénie d'avoir des parents aussi merveilleux que vous . Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que le fruit de vos efforts et vos immenses sacrifices, vos prières et votre bénédiction m'ont toujours été d'une grande aide durant ce long chemin. Sachez que sans vous je ne suis rien mais grâce à vous je deviens médecin.

Puisse Dieu tout-puissant vous préserver de tout mal, vous combler de santé, de bonheur et vous accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

Je vous aime

" وقل رب ارحمهما كما ربياني صغيرا "

A mon cher mari le médecin capitaine

YASSINE ER RAHALI

*A mon homme, l'amour de ma vie, une personne unique par sa
générosité, son altruisme, son honnêteté et son grand cœur.*

Tu es et tu seras toujours mon pilier, ma force et ma fierté.

*Tes conseils m'ont guidé et m'ont amené là où je suis aujourd'hui,
sans oublier tes résumés et tes fiches qui m'ont été d'une grande aide.*

*Tu m'as soutenu durant toutes mes années d'études, tu étais toujours là
pour m'encourager et me reconforter, me remonter le moral dans les
moments les plus difficiles, aucun mot ne saurait t'exprimer mon
profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, l'attention
et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré, et aucune dédicace, aussi
expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer ma gratitude et l'estime que
j'ai pour toi. Ce travail est le tien aussi, parce que grâce à ton soutien
et à ta patience qu'il a pu voir le jour. Je te remercie encore une fois
et je prie le bon dieu tout puissant pour qu'il nous préserve de tout mal,*

*bénisse notre union, et nous procure santé et bonheur,
ainsi une longue vie pour le service de dieu et de l'humanité.*

Je t'aime

A MA PETITE PRINCESSE A NAITRE

Mon tout petit Cœur, depuis l'annonce de ta présence par une petite bande rose, je n'ai pu cesser une seconde de t'aimer.

Tu t'es accrochée à la vie... et tu as pris possession de mon corps pendant 6 mois jusqu'à a présent ! 6 mois de bonheur de joie et d'impatience de te voir ma princesse. Tu as déjà tout changé : mon âme, mes envies mes habitudes, et notre quotidien à papa et moi depuis que tu es là, tu m'obliges à rester forte, même si parfois c'est difficile, mais je suis prête à braver toutes les marées (et les nausées, vomissement...), pour que dans 3 mois, tu seras enfin dans nos bras. C'est à toi mon petit cœur que maman dédie ce travail pour te dire que tu seras pour toujours notre bonheur, le rayon du soleil qui illuminera notre vie, j'espère qu'un jour tu seras fière de moi ma chérie.

Ta maman qui t'aime

A ma chère sœur DOCTEUR FATIMA EZZAHRA LAKSSIR

Chère et tendre petite sœur, malgré la distance, tu es toujours dans mon cœur, tu es mon âme-sœur. Bien que tu sois plus jeune, tu étais toujours là à m'épauler et me reconforter... Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour, mon respect, ma gratitude et mon attachement indéfectible, et je te remercie pour ton support et tes encouragements tout au long de mes années d'études, ainsi je te souhaite tout le bonheur du monde, et la réussite dans ton parcours universitaire et professionnel ma future chirurgienne dentiste. Je t'aime sœurlette

A mon cher frère DOCTEUR YOUSSEF LAKSSIR

Mon cher petit frère, tu es le deuxième homme de ma vie après papa, Tu es ma force et ma fierté, l'humoriste de la famille, tu es tout simplement mon frère que j'adore. Tu seras à jamais le pilier de tes trois sœurs. Tu étais présent dans tous mes moments d'examens par ton soutien moral, physique et tes délicieux sandwiches et tacos. Je te souhaite un avenir plein de sérénité, de joie, de bonheur, de réussite dans tes études, cher futur chirurgien-dentiste. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

Je t'aime mon frère

A ma chère sœur MALAK LAKSSIR

*Tu es la prunelle de mes yeux, l'intelligente de la famille LAKSSIR,
La talentueuse musicienne, J'ai la chance d'avoir une sœur très brillante
et douée comme toi, je te dédie ce travail en témoignage
de mon affection, mon attachement et mon amour, et je te souhaite une
vie pleine de réussite et de bonheur ma chérie. Que DIEU puisse te
garder, éclairer ton chemin et t'aider à réaliser tes vœux les plus chers.*

Je t'aime sœurette

A Mon Grand-père Maternel

THAMI EZEKARI

*Qui m'a accompagné par ses prières, puisse Dieu lui prêter longue vie,
beaucoup de santé, de prospérité et de bonheur*

A La Mémoire De Mon Grand-père

MOHAMMED EL YAMANI

*Tu seras a jamais dans mon esprit et dans mon cœur,
Puisse Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.*

A La Mémoire De Ma Grand-mère Maternelle

FATIMA MONTASSIR

*Certes on ne s'est jamais vu parce que DIEU a voulu
que tu nous quittes avant ma naissance, mais je suis sûr que là où tu es,
tu seras fière de moi. Puisse Dieu tout puissant t accorder
sa clémence, sa miséricorde et t accueillir dans son saint paradis.*

A La Mémoire De Mon Grand-père Et Ma Grand-mère Paternelle

KABBOUR LAKSSIR ET CHTIWA EL KADDI

*J'aurais tant aimé que vous soyez encore présents, mais le destin
ne nous a pas laissé le temps pour fêter cette joie et cette réussite
ensemble, Je suis certaine que vous êtes fières de moi. Vous me manquez
énormément. Que dieu ait vos âmes en sa sainte miséricorde, et vous
accueille dans son paradis.*

A La Mémoire De Mon Oncle THAMI LAKSSIR

*Tu étais le premier à me féliciter le jour où j'ai réussi
le concours de médecine, tu étais fière de moi comme
si c'était toi qui a réussi, tu m'a toujours gâté parce que j'étais ton
adorable petite fille, tu m'a toujours motivé et encouragé dans mes
études, aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond amour
pour toi et rien ne soulagera la peine et la tristesse que je ressens après
ta mort, je te dédie ce travail et cette réussite en témoignage
de mon respect et mon attachement , tu as rejoint les anges,
mais jamais je n'oublierais tout l'amour que tu m'as donné ,et je prie
DIEU jour et nuit pour qu' il t accueille dans son paradis,
que DIEU ait ton âme en sa sainte miséricorde.*

*A mon oncle M 'HAMMED EL YAMANI
et sa petite famille*

A mon grand frère, celui qui croit en moi, et qui a toujours été fier de moi. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent, Je te dédie ce travail avec l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

*A mon oncle KHALID EZEKARI
et sa petite famille*

Qui m'a toujours soutenu et éprouvé de la joie pour ma réussite, je te dédie ce travail et je te souhaite santé, bonheur et prospérité, à toi et à toute ta famille, que Dieu vous protège

*À MES CHERS ONCLES, TANTES,
LEURS EPOUX ET EPOUSES
A MES CHERS COUSINS COUSINES*

En témoignage de mon amour et l'estime que j'ai pour vous. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

*A MES TRÈS CHERS ENSEIGNANTS ET AMIS DE
L'INSTITUT EL YAKADA I ET II*

Je ne trouve pas les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection, mon attachement et mes pensées. En témoignage des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite.

*À MES CHERS CAMARADES DE LA PROMOTION 2012 DE
L'ÉCOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE*

J'espère que vous trouverez dans ce mémoire le témoignage de notre amitié sincère. Et je souhaite à chacun de vous un avenir plein de joie, de succès et de réussite.

*A TOUTE PERSONNE CHÈRE ET QUE J'AI
INVOLONTAIREMENT OMIS DE CITER,*

Que ce mémoire soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus distingués.

Enfin une pensée particulière, à l'ensemble des bébés, enfants et adultes malades, Puisse Allah vous procurer santé, guérison, et reconforte...



Remerciements

*À notre cher maître et président de thèse
Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie*

*Vous nous avez honorés en acceptant de présider le jury de cette thèse
Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement
professionnel sans limites font l'objet de notre admiration,
et un exemple dans l'exercice de la profession
Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre
reconnaissance et de notre profonde estime.*

*A notre cher maitre et rapporteur de thèse,
Madame le professeur Mariama CHADLI
Professeur de Microbiologie*

*Vous nous avez honorés par en nous confiant un sujet de cette ampleur.
Nous vous remercions pour votre bonté, votre modestie, votre patience,
votre disponibilité et vos encouragements .Votre sérieux et rigueur, ainsi
que vos qualités humaines sont pour nous un exemple à emprunter aussi
bien comme exemple à suivre dans notre vie quotidienne que pour
l'exercice de cette noble profession. Veuillez accepter, cher maitre,
l'expression de notre gratitude et profonde reconnaissance*

A notre cher maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Cet honneur nous touche infiniment et nous vous remercions de votre enseignement et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Nous tenons à vous exprimer, cher maitre, notre gratitude et notre profond respect.

*A notre cher maître et juge de thèse,
Madame le professeur Saida TELLAL
Professeur de Biochimie*

*Je suis très honoré par votre présence au sein de notre jury de thèse. Vos
qualités professionnelles et humaines, votre rigueur scientifique nous
servent d'exemple. Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance
de notre respect et de notre reconnaissance.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

PAC	: Pneumonie aiguë communautaire
IRB	: Infection respiratoire basse
IC	: Intervalle de confiance
PCR	: Polymérase Chain Réaction
IRABC	: Infections respiratoires aiguës basses communautaires
PCR	: Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérisation en chaîne
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
EABPCO	: Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive
VAS	: Voies aériennes supérieures
VRI	: Voies respiratoires inférieures
VAI	: Voies aériennes inférieures
PFAA	: Pneumonie franche alvéolaire aiguë
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OR	: Odds ratio ou rapport des cotes
VRS	: Virus respiratoire syncytial
S. Pneumoniae	: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
M. Influenzae	: <i>Myxovirus influenzae</i>
M. Pneumoniae	: <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
H. :Influenzae	: <i>Haemophilus influenza</i>
M. Catarrhalis	: <i>Moraxella catarrhalis</i>
S. Aureus	: <i>Staphylococcus aureus</i>
C. Pneumoniae	: <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
PIV	: <i>Virus Para influenza</i>
HMPV	: <i>Métapneumovirus humain</i>
L. pneumophila	: <i>Legionella pneumophila</i>
Spp	: <i>Species plurimae</i> = plusieurs espèces
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de l'appareil respiratoire	11
Figure 2 . L'arbre trachéobronchique : dualité anatomo-immunologique	14
Figure 3 : Défenses de l'épithélium respiratoire : Trois niveaux de défenses : mécanique et microécologique, sécrétoire inductible et recrutables après stimulation antigénique ou par des polluants	15
Figure 4 : Neutrophiles et infection pulmonaire	19
Figure 5 : aspects radiographiques des PAC	53
Figure 6 : Algorithme d'exploration d'un patient immunocompétent suspect de pneumopathie infectieuse.	55
Figure 7 : Aspects TDM des IRABC en fonction de l'agent causal	56
Figure 7 : Cinétique des marqueurs de l'inflammation après administration d'endotoxine à des volontaires sains	58
Figure 9 : Dispositif de Wimberley	66
Figure 10 : Représentation synoptique des étapes de l'étude bactériologique des différents prélèvements des sécrétions bronchiques.	69
Figure 11 . Exemple d'un test rapide d'immun chromatographie	75
Figure 12 : Principales étapes d'analyse d'un échantillon en biologie moléculaire	78
Figure 13 : Principe de la PCR	81
Figure 13 : La transcriptase inverse	83
Figure 15 : PCR en temps réel avec sonde spécifique :	86
Figure 16 : Evolution des panels respiratoires	95
Figure 17 : Image photographique (à gauche) et schéma (à droite) montrant les principales caractéristiques d'un système d'analyse FilmArray[.....	99
Figure 18 : Les différentes applications des NGS dans les laboratoires de microbiologie clinique[163].	115
Figure 19 : Critères d'hospitalisation dans la prise en charge des pneumopathies aiguës communautaires selon les recommandations françaises 2010	128

Figure 20. Stratégie de réalisation des tests pour le diagnostic microbiologique des pneumopathies aiguës communautaires	129
Figure 21. Antibiothérapie probabiliste des exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) 2017.	135

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les bronchites aiguës communautaires	27
Tableau 2: Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les EABPCO	28
Tableau 3: Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les PAC	31
Tableau 4: Agent pathogène rencontré en fonction des facteurs favorisants[64]	37
Tableau 5: Critères de sélection des expectorations pour la poursuite de l'étude bactériologique selon <i>Bartlett, Murray et Washington</i>	63
Tableau 6: Indications, principales modalités de prélèvements et caractéristiques techniques (seuil de détection, recherches spécifiques) des différentes méthodes d'explorations dans les infections bronchopulmonaires.	68
Tableau 7: Avantages et inconvénients des méthodes de détection virale	76
Tableau 8. Comparaison des techniques de PCR "classique" versus PCR rapide en temps réel	88
Tableau 9: exemples d'indication de PCR pour le diagnostic de certains agents pathogènes	91
Tableau 10: différent panel respiratoires multiplex approuvés par la FDA.....	97
Tableau 11: liste des agents pathogènes testés par BIOFIRE® FILMARRAY® Respiratory Panel 2.1 plus	100
Tableau 12: liste des agents pathogènes testés par BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia plus Panel	102
Tableau 13: Sensibilité par cible pour chacun des quatre panels de virus respiratoires, déterminée à l'aide d'échantillon nasopharyngé.	105
Tableau 14: concordance entre NxTAG RPP et FilmArray RP selon , Chen et al.....	106
Tableau 15: Performance du FilmArray Pneumonia Panel plus par rapport à la méthode de culture	107

Tableau 16: Diagnostic en laboratoire de la bronchiolite, de la bronchite et de la coqueluche	118
Tableau 17: Diagnostic en laboratoire de la pneumonie communautaire	121
Tableau 18: Score de Fine (Pneumonia Severity Index [PSI])	126
Tableau 19: Score CURB65, CRB65 et critères de l’Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS).	127
Tableau 20: Antibiothérapie des pneumonies aiguës communautaires de l'adulte en ambulatoire.	131
Tableau 21: Antibiothérapie des pneumonies aiguës communautaires non graves hospitalisées	131
Tableau 22: Antibiothérapie des pneumonies communautaires graves (unité de soins intensifs, réanimation)	132
Tableau 23 Critères d’hospitalisation des patients avec EABPCO (niveau de preuve « Accord d’experts »).	133



Sommaire

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II DEFINITIONS	6
A. BRONCHITE AIGUE	6
B PNEUMONIE AIGUE COMMUNAITAIRE (PAC) de l'adulte.....	6
C EXACERBATION AIGUË DE BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (EABPCO)	7
III. RAPPELS ANATOMIQUE	10
IV. PHYSIOLOGIE ET MECANISMES DE DEFENSE DE L'ARBRE RESPIRATOIRE	13
V. PHYSIOPATHOLOGIE :	17
VI. EPIDEMIOLOGIE	22
VII. EPIDEMIOLOGIE MICROBIOLOGIQUE	26
A Les bronchites aiguës communautaires de l'adulte immunocompétent	26
B. Les décompensations infectieuses des BPCO.....	27
C. Les pneumopathies aiguës communautaires de l'adulte immunocompétent	28
1) S. pneumoniae	28
2) Chlamydiae spp	29
3) Legionella spp.....	29
4) Pneumopathies d'origine virale	29
5) Pneumopathies « mixtes »	30
D Microbiologie des pneumopathies communautaires en fonction de la gravité et du lieu de prise en charge	32
1) Pneumopathies communautaires traitées en ambulatoire.....	32

2) Pneumopathies communautaires prises en charge en hospitalisation.....	33
3) Pneumopathies communautaires prises en charge en unités de soins intensifs.....	33
E. Facteurs de risque des IRABC chez l'adulte immunocompétent.....	34
1) Âge.....	34
2) Alcoolisme chronique.....	34
3) Facteurs de risque des IRB à <i>S. pneumoniae</i> :	34
4) Facteurs de risque des IRB à germes « atypiques » :	35
5) Facteurs de risque des IRB à bacilles à Gram négatif :	35
6) Facteurs de risque des IRB à germes anaérobies :.....	35
7) Facteurs de risque des IRB d'origine virale :	35
VIII. ASPECTS CLINIQUES	39
A. Bronchites aiguës.....	40
B. Exacerbations aigues de broncho-pneumopathies chroniques obstructives	41
C. Pneumopathies aiguës communautaires.....	44
1. Clinique	44
2. Formes cliniques	45
a. Pneumonie pneumococcique	45
b. Pneumonies « atypiques »	45
c. Pneumonies virales.....	46
d. Pneumonies à « <i>Haemophilus influenzae</i> ».....	47
e. Pneumonies à staphylocoque.....	47
f. Autres pneumonies à bacille à Gram négatif	47
g. Pneumopathies d'inhalation	47
IX. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	50

A. La radiographie du thorax.....	50
1. Pneumonie lobaire	51
2. Bronchopneumonie	51
3. Pneumonie interstitielle	52
B. La tomodensitometrie	53
C. Examens Biologiques.....	57
X. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE.....	61
X-1 Méthodes conventionnelles	61
A. Les prélèvements pour culture classique	61
1. Les prélèvements broncho-pulmonaires.....	61
a. Les prélèvements non protégés	62
i. Examen cyto bactériologique des crachats	62
ii. Aspiration endotrachéale	64
iii. Lavage broncho alvéolaire.....	64
b. Les prélèvements broncho-pulmonaires protégés	65
i. Brossage télescopique protégé.....	65
ii. Prélèvement bronchique distal protégé.....	66
2. Hémoscultures	70
3. Liquide pleural	70
B. Les tests de diagnostic rapide urinaires	70
C. Sérologies bactériennes	72
D. Recherche d'un agent pathogène viral.....	73
1. La culture cellulaire.....	73
2. Détection directe des antigènes viraux	74

X-2 METHODES MOLECULAIRES	77
A. Généralités	77
1. Avantages de la biologie moléculaire	78
2. Inconvénients de la biologie moléculaire	79
B. Amplification par réaction de polymérisation en chaîne (PCR)	79
1.Principe de la PCR	79
2. Les différents types de PCR	82
a. <i>La PCR classique</i> :.....	82
b. <i>La RT-PCR (reverse-transcription PCR)</i> :.....	82
c. <i>La nested-PCR</i> :	84
d. <i>La PCR multiplex</i> :	84
e. <i>La PCR-Elisa</i> :	84
f. <i>La PCR compétitive</i> :.....	85
g. <i>La PCR en temps réel</i> :.....	85
3. Application de la PCR en temps réel dans les infections respiratoires	89
C. Particularités des prélèvements destinés à la PCR [138]	91
1. Bien choisir le site de prélèvement.....	91
2. Être attentif aux modalités de prélèvement	92
3. Un échantillon positif peut en entraîner d'autres... ..	92
4. Température de conservation du prélèvement.....	92
5. Une validation de la qualité des échantillons est nécessaire pour le laboratoire.....	93
D. Diagnostic des infections respiratoires par approche syndromique	94
1. Généralités.....	94

2. La détection multiplex des agents pathogènes respiratoires	95
3. Film Array Respiratory Panel (BioFire Diagnostics ; Salt Lake City, UT,USA)	98
a. principe	98
b. BIOFIRE® FILMARRAY® Respiratory Panel 2.1 plus	100
c. BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia plus Panel	101
4. Autres panels	103
a. Luminex xTAG RVP v1 et xTAG RVP Fast	103
b. Le test eSensor RVP	103
c. Le test Verigene Respiratory Pathogens Flex	103
d. Le RPP NxTAG	103
e. L'ePlex RPP	104
5. Performance des tests	104
6. Impacts Cliniques Et Economiques.....	108
7. Avantages Et Limites	110
8. Perspective d'avenir : séquençage nouvelle generation pour etude en routine du microbiote respiratoire	112
X-3 RECOMMANDATIONS	116
A. bronchites et eabpc0	117
B. Pneumonie aigue communautaire	120
X- 4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	123
A. Bronchites Aiguës	123
B. Pneumopathies Aiguës Communautaires	125
1. Évaluation initiale et orientation des patients.....	125
2. Stratégie de réalisation des tests microbiologiques	129

3. Choix de l'antibiothérapie :	130
C. Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive (EABPCO) ...	132
1. Définition de la gravité et critères d'hospitalisation	132
2. Investigations complémentaires	134
3. Antibiothérapie des EABPCO d'origine infectieuse	134
D. Stratégie préventive.....	136
1. Vaccination antigrippale.....	136
2. Vaccination antipneumococcique.....	136
CONCLUSION	137
RESUMES	139
BIBLIOGRAPHIE	143



I. INTRODUCTION

Les infections broncho-pulmonaires sont des infections respiratoires basses pouvant toucher les bronches (bronchites), le parenchyme (pneumonies, suppurations pulmonaires et pleuro-pulmonaire) ou les deux à la fois (broncho-pneumonie).

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) est une maladie fréquente, grave et coûteuse. Son incidence annuelle est estimée entre 1,6 et 9 cas pour 1000 habitants en Europe. L'incidence annuelle des cas hospitalisés est estimée en France entre 0,9 et 2,7 cas pour 1000 habitants, pour une durée moyenne de séjour à l'hôpital de 13,6 jours, une admission en réanimation ou soins intensifs pour 10% à 20% des patients et une mortalité proche de 5% en moyenne, très variable selon l'âge et la population[1]. Elle représente la première cause de décès par maladie infectieuse [2] et la 3^e cause de mortalité dans le monde avec 2,7 millions de décès/an et un taux de décès ajusté sur l'âge de 41,6 (IC 95 % : 38 - 43,5) pour 100 000 personnes [3]. Les IRB restent ainsi un enjeu majeur de santé publique en termes de morbi-mortalité et de coût des soins, tant chez le patient immunocompétent que chez l'immunodéprimé. Elles peuvent être dues à divers micro-organismes tels que bactéries, virus, champignons, parasites, voire être d'origine polymicrobienne, mais près de 50 % des IRB restent non documentées et/ou sans étiologie microbiologique retrouvée[4].

Malgré le vieil adage « les antibiotiques ce n'est pas automatique », les IRB sont aussi à l'origine de la majeure partie de la prescription d'antibiotiques, tant en pratique de ville qu'en milieu hospitalier[5], alors qu'ils ne sont pas recommandés au cours de la bronchite aiguë simple et qu'ils s'avèrent inutiles

dans les IRB d'origine virale (*influenza, rhinovirus, coronavirus, . . .*) qui concerne près de 30 % des PAC[6] . Outre le surcoût engendré au cours des IRB peu sévères, une antibiothérapie prescrite empiriquement et de façon inappropriée lors d'infections sévères, incluant les PAC, peut aussi s'observer dans plus de 50 % des cas [7]. Cette antibiothérapie inappropriée expose ainsi les patients non seulement à des effets secondaires mais surtout à un risque de surmortalité intra-hospitalière comparativement à une antibiothérapie appropriée, et ce d'autant plus que l'infection initiale est sévère [8]. L'antibiothérapie inappropriée peut résulter de la non-observance des recommandations , mais également de l'émergence des résistances bactériennes, laquelle est maintenant reconnue comme étroitement liée à la pression de sélection bactérienne induite par une prescription excessive ou (trop) prolongée d'une antibiothérapie [9].

Cette problématique souligne la nécessité d'améliorer l'usage des antibiotiques au cours des PAC, par des stratégies d'antibiothérapie courte et/ou à durée personnalisée, guidée par l'évolution clinique initiale, par les biomarqueurs ou encore par l'utilisation des nouveaux tests diagnostiques moléculaires [1]. Le développement de nouvelles techniques visant à déterminer le profil épidémiologique de ces infections permettra une meilleure maîtrise du risque infectieux et une rationalisation de la prescription abusive des antibiotiques. Le diagnostic moléculaire par approche syndromique, apparait comme une technique de choix pour établir le diagnostic moléculaire des agents respiratoires pathogènes d'une manière simultanée et à partir d'un même échantillon avec des résultats rendus dans un délai très court[10].

La plateforme de PCR multiplex actuellement disponible au sein du laboratoire de microbiologie permet de répondre à ce diagnostic par approche syndromique et de distinguer rapidement les infections virales des infections bactériennes favorisant ainsi la mise en place d'une stratégie thérapeutique ciblée sur l'agent pathogène responsable.

Le but de ce travail est de faire une revue de la littérature avec les nouvelles actualités sur les infections respiratoires basses de l'adulte, détailler les méthodes de diagnostic microbiologique et démontrer l'intérêt de la biologie moléculaires et particulièrement l'approche syndromique dans le diagnostic et la prise en charge des IRABC de l'adulte immunocompétent.



Définitions

II. DEFINITIONS

Les infections respiratoires sont réparties en deux catégories :

- Les infections respiratoires hautes : rhinopharyngite, otite, sinusite, angine, laryngite...
- Les infections respiratoires basses qui correspondent à l'atteinte des voies aériennes sous-glottiques.

Les infections respiratoires aiguës basses communautaires (IRABC) de l'adulte comportent trois entités: bronchite aiguë, exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et pneumonie aiguë communautaire (PAC).

Les infections respiratoires hautes ainsi que les IRB nosocomiales et de l'immunodéprimé ne seront pas traités dans ce travail.

A. BRONCHITE AIGUE

C'est une inflammation aiguë des bronches et des bronchioles sans atteinte du parenchyme pulmonaire, souvent de nature infectieuse. Elle est souvent d'origine virale ou viro – bactérienne, L'évolution est généralement bénigne sauf en cas de pathologie chronique sous-jacente[11].

B. PNEUMONIE AIGUE COMMUNAUTAIRE (PAC) de l'adulte

La PAC correspond à une infection aiguë du parenchyme pulmonaire. Elle est dite communautaire si elle est acquise en milieu extrahospitalier ou avant la 48^e heure suivant l'admission à l'hôpital. C'est une affection potentiellement grave qui peut engager le pronostic vital[12].

Classiquement on distingue trois types de pneumopathies selon le siège anatomique de l'infection. L'intérêt d'une telle classification était de faire un rapprochement entre une présentation anatomo-radiologique d'une part, et une origine microbiologique d'autre part[13]. Ont donc été décrites :

- Les pneumonies alvéolaires qui se caractérisent par une atteinte préférentielle des espaces aériens distaux. Ce type d'atteinte correspond aux pneumonies dites typiques.
- Les pneumopathies interstitielles dites atypiques qui seraient dus aux agents intracellulaires et aux virus.
- Les bronchopneumonies atteignant les bronchioles et le parenchyme pulmonaire adjacent et typiquement dues aux Staphylocoques (mais non pas le seul)

C. EXACERBATION AIGUË DE BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (EABPCO)

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. Cette obstruction est due à l'association, à degré variable, d'une réduction du calibre des bronchioles et d'une destruction alvéolaire (emphysème pulmonaire). Il s'y associe une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à des toxiques inhalés (tabac, polluants...). La BPCO comprend deux entités cliniques distinctes : Bronchite chronique et l'emphysème[14].

L'EABPCO est définie comme un événement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification thérapeutique : soit simple augmentation des bronchodilatateurs , dans ce cas , une durée supérieure à 24 heures est requise pour parler d'exacerbation soit l'ajout d'un traitement supplémentaire (antibiothérapie et/ou corticothérapie orale) [15].

Les majorités des exacerbations de la BPCO est d'origine infectieuse (40 à 50%), souvent d'étiologie virale. Parmi plusieurs virus, les rhinovirus et le virus de la grippe semblent jouer un rôle prédominant [16].



Rappels Anatomique

III. RAPPELS ANATOMIQUE[17]

Les voies respiratoires sont des canalisations permettant le passage de l'air depuis le nez et la bouche vers les poumons et les alvéoles pulmonaires au cours de la ventilation. Elles sont classées en :

- Voies respiratoires supérieures ou voies aériennes supérieures (VAS) qui sont extra thoraciques (Nez et fosses nasales, bouche, Pharynx (carrefour aérodigestif) et Larynx (la gorge).
- Voies respiratoires inférieures (VRI) ou voies aériennes inférieures (VAI) qui sont intra thoraciques et réparties en une zone de conduction et de transition (trachée, bronches) et une zone respiratoire (Conduits et sac alvéolaires, alvéoles pulmonaires).

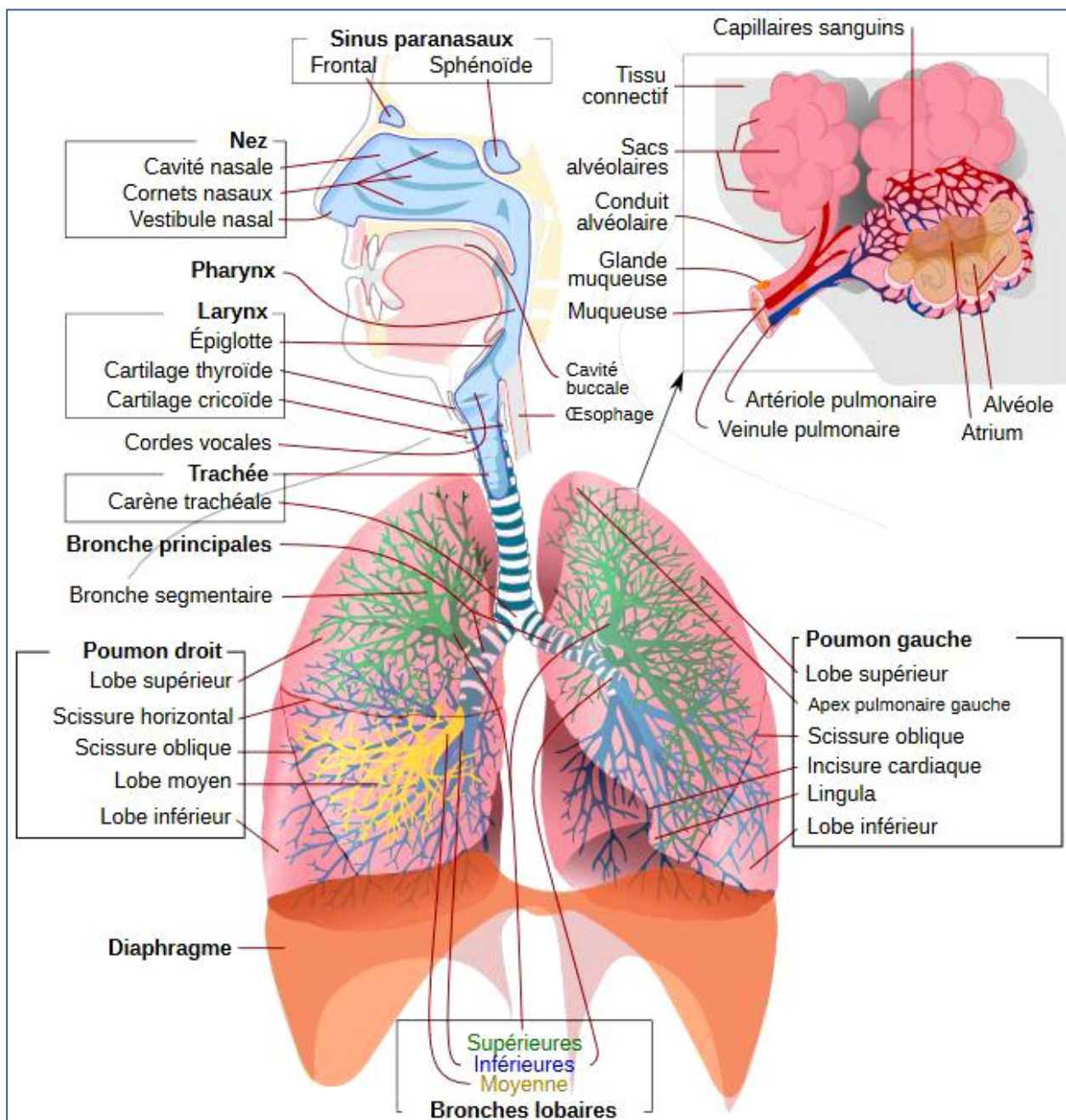


Figure 1 : Anatomie de l'appareil respiratoire[17]



*Physiologie et mécanismes
de défense de l'arbre
respiratoire*

IV. PHYSIOLOGIE ET MECANISMES DE DEFENSE DE L'ARBRE RESPIRATOIRE[18]

L'arbre respiratoire est constamment exposé à des infections qui peuvent rester limitées (bronchites, pneumonies) ou potentiellement invasives (bactériémies et méningites). Il se comporte comme un organe immunologique (**Figure 2**) dont la partie supérieure, le tractus trachéobronchique, conserve le même épithélium sécrétoire que le nasoro-pharynx, et comporte le tissu lymphoïde associé aux bronches (bronchial associated lymphoid tissue[BALT]). Les IgA sécrétoires y sont majoritaires par rapport aux IgG. Ce compartiment est colonisé par une flore bactérienne commensale, dont certaines espèces (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) peuvent devenir pathogènes. Le compartiment pulmonaire est composé des bronchioles et des alvéoles dont la paroi est constituée de pneumocytes, de macrophages résidents, de cellules dendritiques plasmocytoïdes et de cellules T et est couverte d'un film protecteur composé de substances microbicides telles que le surfactant et la phospholipase A2.

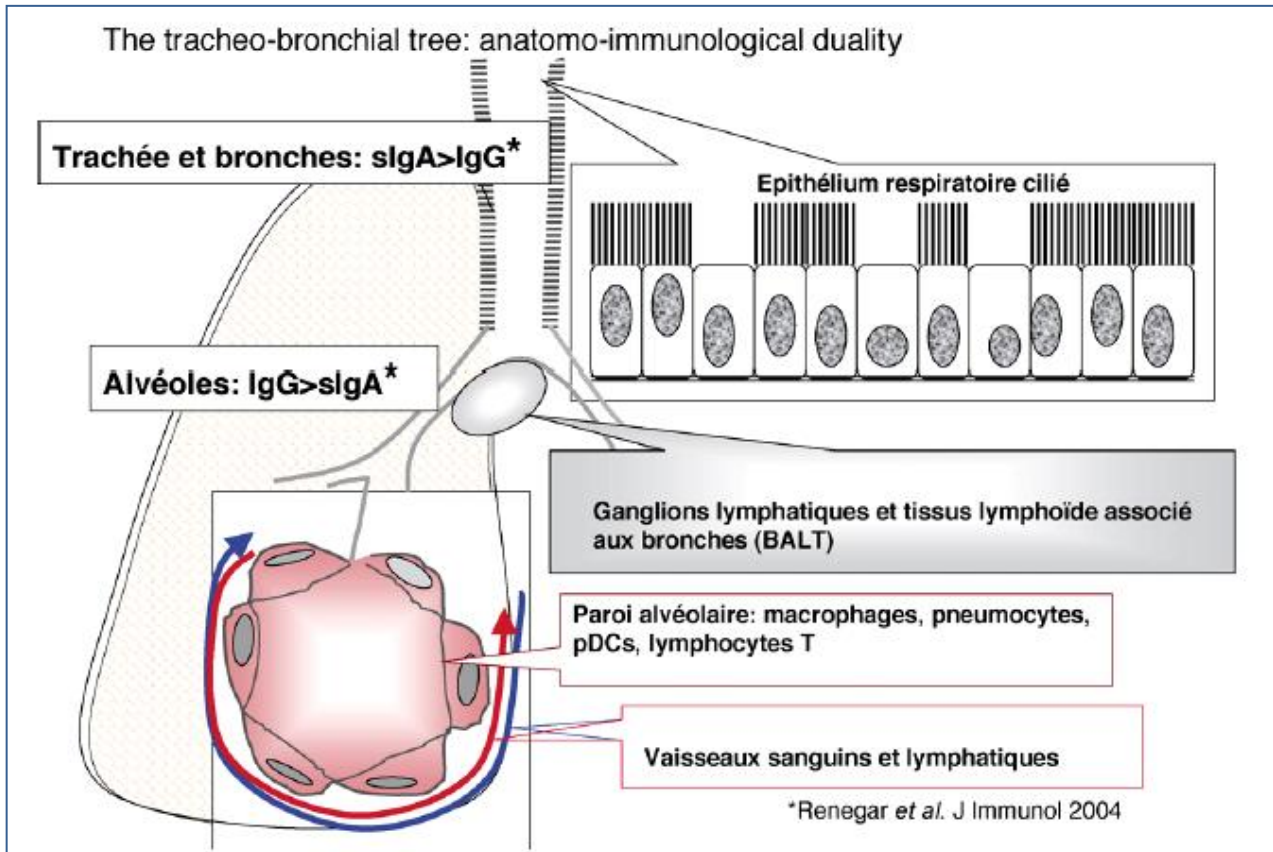


Figure 2 . L'arbre trachéobronchique : dualité anatomo-immunologique[18].

Les défenses de l'arbre respiratoire associent à la fois des facteurs mécaniques, qui constituent « l'escalator mucociliaire », des récepteurs et effecteurs de l'immunité innée et, par le contact intime avec la circulation sanguine et lymphatique, les effecteurs humoraux et cellulaires de l'immunité adaptative (**Figure 3**). Ce système immunitaire sophistiqué est, cependant, circonvenu par l'acquisition de pathogènes primaires par l'hôte non immunisé (tuberculose, peste, grippe, coqueluche, etc.) et est altéré par des facteurs endogènes (génétiques, iatrogènes) ou exogènes (polluants chimiques et viroses respiratoires) qui le rendent sensible à des pathogènes occasionnels, y compris des microorganismes commensaux.

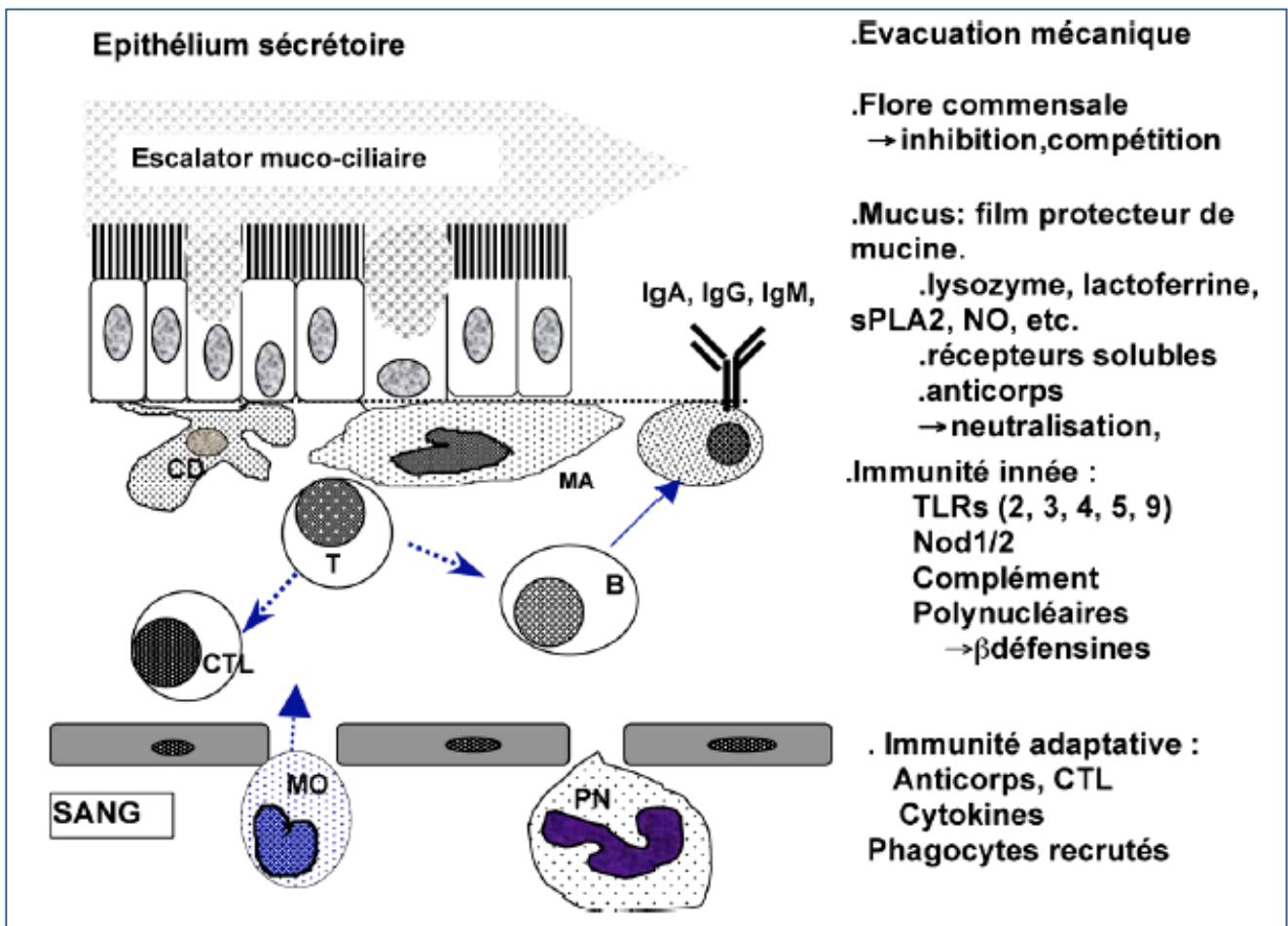


Figure 3 : Défenses de l'épithélium respiratoire : Trois niveaux de défenses : mécanique et microécologique, sécrétoire inductible et recrutée après stimulation antigénique ou par des polluants[18]



Physiopathologie

V. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'agression de l'appareil respiratoire par une particule infectante virale ou autre se fait par plusieurs voies : d'abord respiratoire, la plus fréquente, à partir des voies aériennes supérieures préalablement colonisées, ensuite hématogène au cours d'une bactériémie, enfin la voie lymphatique est rarement empruntée.

L'étape initiale du processus infectieux est la colonisation de l'oropharynx. Cette colonisation peut progresser de proche en proche vers les bronches, mais aussi vers l'oreille moyenne par l'intermédiaire des trompes d'Eustache. Lorsque la propagation de la colonisation est contrôlée localement par l'immunité innée, la colonisation reste asymptomatique. L'absence ou l'insuffisance des mécanismes locaux de défense favorisent la division bactérienne et sa dissémination vers les voies respiratoires basses où elle peut déclencher une infection connue sous le nom de pneumonie franche alvéolaire aiguë (PFAA)[19].

Plusieurs facteurs favorisent la diffusion de l'infection :

- L'allergie qui provoque un œdème des muqueuses et perturbe le drainage des trompes d'Eustache et des sinus ;
- Une infection intercurrente virale ou à *Haemophilus influenzae*, qui provoque des lésions de l'épithélium et favorise l'adhésion et l'invasion bactérienne
- Le tabagisme chronique qui provoque une dysfonction ciliaire et perturbe le drainage de l'épithélium bronchique.

Le rôle du système immunitaire au niveau pulmonaire est déterminant dans l'évolution des infections respiratoires basses (**Figure 4**) : un déficit immunitaire favorise les épisodes infectieux, et à l'inverse, un excès de réponse inflammatoire provoque une réponse exagérée et un syndrome de détresse respiratoire souvent mortel. De nombreux travaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie complexe de ces infections et de mettre en évidence le rôle de l'immunité innée et de l'immunité acquise dans les infections respiratoires basses [20]

Le polynucléaire neutrophile est au centre de la réponse inflammatoire. Il afflue dans l'espace alvéolaire en réponse à la présence d'un pathogène respiratoire et va permettre la destruction du micro-organisme grâce à la production de radicaux libres, de protéines à activité antimicrobienne ou d'enzymes de dégradation des bactéries. Une autre voie médiée par les polynucléaires est la voie du neutrophil extracellular trap (NET), « filet » composé de plusieurs protéines qui vont éliminer les bactéries extracellulaires, leur rôle exact reste à identifier dans le processus inflammatoire.

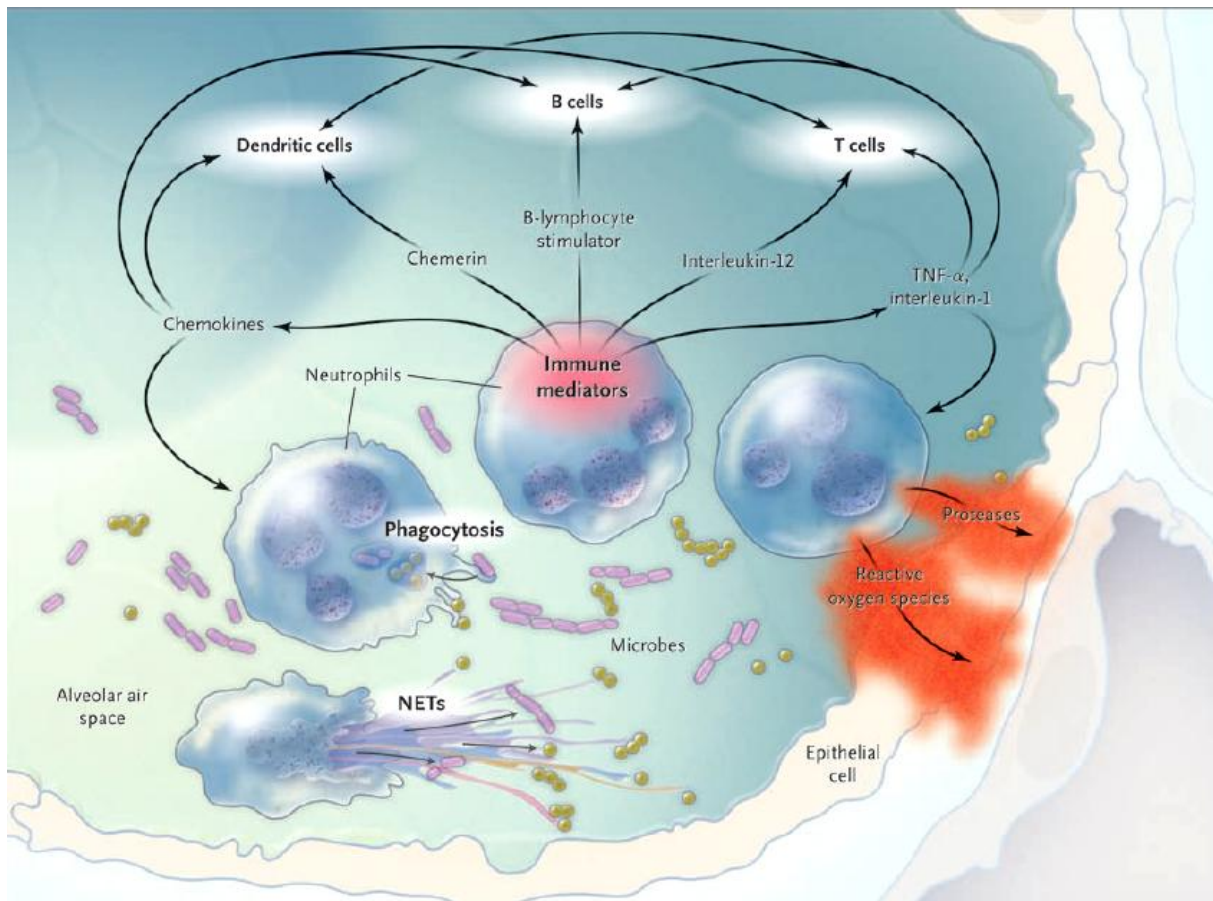


Figure 4 : Neutrophiles et infection pulmonaire[19]

Le rôle des cellules présentatrices de l'antigène est crucial pour signaler la présence d'un pathogène aux lymphocytes et aux cellules épithéliales qui vont ensuite attirer les polynucléaires neutrophiles. Il s'agit essentiellement des macrophages intraalvéolaires et des cellules dendritiques, riches en systèmes de reconnaissance et de signalisation. Ces mécanismes relevant de l'immunité innée permettent de reconnaître des épitopes communs aux agents infectieux. Les plus connus sont les récepteurs Toll (Toll-like receptors ou TLR), certains polymorphismes génétiques de ces récepteurs ont été identifiés comme facteurs prédisposant aux infections respiratoires et à leur sévérité.

Les polynucléaires neutrophiles vont également stimuler l'immunité acquise avec une réponse pro-inflammatoire médiée par des cytokines (tumor necrosis factor alfa [TNF-a], interleukine 1 [IL-1], chémokines, IL-12, interféron gamma [IFN-c]), recrutement des cellules dendritiques et des lymphocytes B, activation des lymphocytes T (et production d'IL-12).

La survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë est en général liée à un excès de réponse inflammatoire, soit par lésions directes liées aux radicaux libres produits par les polynucléaires neutrophiles, soit par défaut des mécanismes physiologiques inhibiteurs de l'inflammation (interruption des voies du TNF-a ou IL-1, déficit en protéines de liaison du complexe NF- κ B, mutations de STAT-3 par exemple). L'identification de polymorphismes génétiques associés à l'altération de certaines de ces voies de signalisation et à un excès de réponse inflammatoire, permet d'espérer l'identification des populations les plus à risque de syndrome de détresse respiratoire et de développer des stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires plus ciblées[20].



VI. EPIDEMIOLOGIE

Dans notre travail on n'as pas trouve des données épidémiologiques nationales sur les IRABC, et on va se basé par conséquent sur des donnés de la littérature internationale (OMS, France, Europe Etats unies...)

❖ Les IRB sont très fréquentes

L'incidence annuelle des IRABC est très élevée dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement. Elle varie selon les pays, les années et les modes d'estimation. Les pneumonies représentent de 5 à 10 % de toutes les IRABC[21].

En 1992, une étude du CREDES dénombrait 10 millions de patients atteints d'IRABC en France, quel que soit le stade de gravité, et 800 000 pneumonies (8 %). Aux États-Unis, l'incidence a été évaluée à 18/1 000 habitants pour les pneumonies, avec une incidence des « rhumes » de 236/1000 et des « gripes » de 360/1000[15].

❖ Les IRB génèrent un gros volume de consultation et de prescriptions d'antibiotiques

En France, les IRB sont à l'origine de plus de 12 millions de consultations par an, ce qui représente 4 à 5 % des consultations de médecine générale. La grippe représente entre 2 et 4 millions de ces consultations [22].

Une enquête européenne réalisée auprès de médecins généralistes a montré que, aussi bien en France qu'au Royaume-Uni, ceux-ci prescrivait un antibiotique dans environ 90 % des bronchites aiguës et 80 % des infections respiratoires présumées virales [23]. Ces pourcentages s'abaissaient respectivement à 69 et 59 % en Allemagne [23]. En France, en 1999, les IRB généraient 24 millions de prescriptions d'antibiotiques, dont plus de 90 % émanaient de médecins libéraux[24]

❖ **Les IRB sont une cause fréquente d'hospitalisation**

Les IRB sont responsables de 3 % des admissions non traumatologiques en France dans les services d'accueil et d'urgence (52). Dans les pays industrialisés, 1 malade sur 5 ou sur 6 est hospitalisé en cas de pneumonie. Ainsi l'incidence des pneumonies entraînant une hospitalisation est évaluée à moins de 1 pour 1 000 sujets pour les moins de 55 ans, de 1,35 à 1,6 pour 1000 sujets entre 55 et 75 ans, et à 11,6 pour 1 000 sujets au-delà de 75 ans. Au total, le nombre d'hospitalisations pour pneumonie est d'environ 132 000 par an en France [25].

Les IRB, l'une des principales causes de mortalité dans le monde

En 2015, les infections respiratoires basses restaient la 4^e cause de mortalité dans le monde, avec un nombre de décès estimé à 3,2 millions d'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elles étaient également la première cause de décès dans les pays en voie de développement avec 85 décès pour 100 000 habitants/an (source OMS)[24]. Elles sont également la première cause de mortalité par maladie infectieuse dans le monde. On estime à 6 à 13 000 le nombre de décès par pneumonie en France chaque année [25]. Dans les études nord-américaines et européennes, la mortalité par pneumonie atteint 10 à 15 % chez les patients hospitalisés, 36 % en réanimation [26].

En dehors des paramètres indicateurs de la gravité de la pneumonie et de son retentissement, les facteurs de risque associés à la mortalité sont[26]:

- la bactérie causale (*pneumocoque*, *entérobactéries*, *staphylocoque*, *Pseudomonas*). Pour les seules pneumonies à *Streptococcus pneumoniae*, ces taux de mortalité sont de 6,4, 8,3 et 37 ;
- l'âge (OR 1,05 par décennie ; IC95 % 1,01-1,09) ;
- le sexe masculin (OR 1,3 ; IC95 % 1,2-1,4) ;
- certaines comorbidités : diabète (OR 1,3 ; IC95 % 1,1-1,5), maladie néoplasique (OR 2,8 ; IC95 % 2,4-3,1), maladie neurologique (OR 4,6 ; IC95 % 2,3-8,9).

La grippe reste également une cause importante de mortalité chez les sujets âgés (mortalité de 0,42/100 000, soit 437 en moyenne par an entre 2000 et 2008) (données GROG). La pandémie due au virus A (H1N1) en 2009 (2009 H1N1) a occasionné 349 décès en France, soit un taux similaire, mais touchant une population plus jeune (59,4 ans vs 81,7 pour la grippe saisonnière)[27]. Aux USA, le virus 2009 H1N1 a touché 61 millions de personnes, occasionnant 12 500 morts d'avril 2009 à avril 2010[28].

Au total, les pneumonies sont une cause fréquente de mortalité. Les bronchites aiguës génèrent un nombre élevé de consultations et elles sont à l'origine de la prescription injustifiée d'un volume très important d'antibiotiques, contribuant ainsi à l'augmentation des résistances aux antibiotiques des bactéries communautaires.



*Epidémiologie
Microbiologique*

VII. EPIDEMIOLOGIE MICROBIOLOGIQUE

L'étiologie microbienne des infections des voies respiratoires inférieures chez les adultes immunocompétents dépendra des antécédents du patient, des antécédents épidémiques possibles et d'autres facteurs tels que l'emplacement géographique, l'environnement proche ou la période de l'année. Par conséquent, en hiver, l'épidémie de grippe sera plus fréquente[6], et au printemps, l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* sera plus fréquente [29]. Généralement, pendant les mois d'automne et d'hiver, la pneumonie communautaire est plus fréquente [30]. Le froid est donc un facteur favorisant évident des IRABC, particulièrement chez sujets atteints de BPCO [16]. Chez les adultes immunocompétents, les germes les plus fréquemment retrouvés dans les IRABC sont *S. pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* [31]. De nombreux virus (tel que *M. influenzae*, adénovirus, VRS, virus para-influenzae ou coronavirus) sont également impliqués , particulièrement dans les bronchites aiguës. [32]

A. Les bronchites aiguës communautaires de l'adulte immunocompétent

La bronchite aiguë de l'adulte sain est le plus souvent d'origine virale. Dans l'asthme, les agents pathogènes atypiques peuvent jouer un rôle important dans la décompensation aiguë d'origine infectieuse nécessitant une hospitalisation, particulièrement *M. pneumoniae*. [33].

VIRUS	BACTERIE
<i>Influenza virus</i>	<i>Mycoplasme pneumoniae</i>
<i>Virus Para influenza (PIV)</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>virus respiratoire syncytial (VRS)</i>	
<i>Métapneumovirus humain (HMPV)</i>	
<i>Coronavirus</i>	
<i>Adénovirus</i>	
<i>Rhinovirus</i>	

Tableau 1: Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les bronchites aiguës communautaires [34]

B. Les décompensations infectieuses des BPCO

Les bactéries semblent jouer un rôle majeur dans les EABPCO [35]. L'origine infectieuse de la décompensation est confirmée dans 42 à 62 % des cas [12], et l'origine bactérienne dans environ la moitié des cas. Les microorganismes les plus fréquemment rencontrés dans cette situation sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Legionella pneumophila*[36]. Dans les surinfections de BPCO, *Haemophilus influenzae* prédomine, suivi de *Streptococcus pneumoniae*, des entérobactéries, de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Moraxella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus* [37]. Dans les bronchectasies, l'infection à *Haemophilus Influenzae* est plus prononcée, pouvant atteindre 85 %, suivie de *Streptococcus pneumoniae* et de *Staphylococcus aureus* [38]

Les virus sont les principaux facteurs des décompensations de BPCO non pneumoniques. Ils peuvent être impliqués dans 50% des cas des EABPCO [39].

BACTERIES	VIRUS
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Rhinovirus</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Coronavirus</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>PIV (most often PIV3)</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Influenza virus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>RSV</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>HMPV</i>
	<i>Adénovirus</i>

Tableau 2: Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les EABPCO [34]

C. Les pneumopathies aiguës communautaires de l'adulte immunocompétent

Quel que soit le groupe d'âge considéré, le pathogène le plus courant dans les PAC dans le monde est toujours *Streptococcus pneumoniae* [40]. Il représentera les deux tiers des pneumonies bactériennes. Viennent ensuite, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Legionella pneumophila*[41]. Les bactéries « atypiques » peuvent représenter 2 à 30 % des pneumopathies communautaires[42].

1) *Streptococcus pneumoniae*

C'est la bactérie la plus fréquemment retrouvée dans les enquêtes épidémiologiques menées chez les sujets jeunes sans comorbidité (7 à 37 % des agents pathogènes). Prenant toutes les causes et tous les terrains confondus, *S. pneumoniae* peut représenter le troisième pathogène bactérien des PAC sévères[38].

2) *Chlamydiae* spp

Chlamydiae pneumoniae représente entre 6 à 22 % des causes des PAC selon la situation géographique [42].

3) *Legionella* spp

En 2001 en France, l'incidence de la légionellose était de 1,35 pour 100000 habitants. La légionellose communautaire représente environ 80 % des cas signalés. Le tropisme de *Legionella pneumophila* pour les canalisations d'eau chaude explique le risque d'épidémie en particulier en cas de sédiment important et de stagnation dans les canalisations[43]. en Europe, une étude de surveillance observationnelle a montré que les adultes voyageant vers la côte méditerranéenne de l'Espagne ont un risque accru d'infection [44]. Parmi les facteurs de risque d'infection à *Legionella pneumophila* on cite : le tabagisme, l'asplénie fonctionnelle ou organique [43]. Contrairement à de nombreux agents pathogènes, l'incidence de la *Legionellose* est plus élevée en été et en automne. En France, les formes sévères représentent moins de 5% des adultes atteints de PAC sévère[43]. Cependant, ils sont la principale cause de PAC grave à germe «atypiques»[45].

4) *Pneumopathies aiguës communautaires d'origine virale*

Il existe plus de 200 virus qui peuvent provoquer des processus infectieux impliquant les voies respiratoires inférieures. Dans une étude observationnelle de trois mois d'hiver (janvier à mars), une étude sérologique exclusive a révélé que la cause virale de l'infection des voies respiratoires inférieures était

retrouvée dans 57,5% des cas [44]. En un an, le virus pourrait représenter 2% à 15% des cas de pneumopathie aiguë communautaire[46].

5) Pneumopathies aiguës communautaires « mixtes »

D'après l'étude de Macfarlane et al. portant sur les infections respiratoires basses, une atteinte polymicrobienne représentait 24,85 % des cas. Dans cette étude *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* représentaient 47,4% des cas ; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* 43,3 % et les virus (*M. influenzae*, VRS, adénovirus, coronavirus, rhinovirus) 35.3 %. Dans 4 % des cas de pneumonie mixte, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* peuvent également être séparément associés à *Streptococcus pneumoniae*. [47].

AGENTS PATHOGENES	
Bactéries	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Legionella spp</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Bactéries anaérobies mixtes (pneumonie d'aspiration)
Mycobactéries	<i>Mycobacterium tuberculosis et Non tuberculosis</i>
Mycoses	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis/posadasii</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i>
Virus	<i>Influenza virus A, B</i> <i>Adenovirus</i> <i>Parainfluenza viruses 1–4</i> <i>Virus Respiratoire syncytial</i> <i>Métapneumovirus Humain</i> <i>Coronavirus</i> <i>Rhinovirus</i> <i>Entérovirus</i>
Parasites	<i>Paragonimus westermani</i>

Tableau 3: Agents pathogènes fréquemment retrouvés dans les PAC[34]

D. Microbiologie des pneumopathies communautaires en fonction de la gravité et du lieu de prise en charge

1) PAC traitées en ambulatoire

Dans 40 à 50 % des cas, les pneumopathies restent sans agent identifiable. *Streptococcus pneumoniae* est le pathogène le plus fréquemment retrouvé [48], il représente entre 5,2 à 25 % et jusqu'à 40 % des agents infectieux selon les séries publiées[47]. *Mycoplasma pneumoniae* est fréquemment retrouvé, en particulier en association avec *S. pneumoniae*. [38]. On retrouve également *C. pneumoniae* dans 1 à 16 % des cas [42], *H. Influenzae* dans 10 à 12 % des cas [49], *L.pneumophila* dans 1 à 14 % des cas[50]. Cette distribution varie évidemment en fonction du terrain, de la période de l'année et de la gravité du patient.

L'implication des *Entérobactéries* dans les PAC n'a pas encore été déterminée, mais leur responsabilité dans les exacerbations aiguës de broncho-pneumopathies chroniques obstructives est bien déterminée[51].

La pneumonie virale est moins fréquente chez les adultes que chez les enfants, et les agents pathogènes les plus courants sont *M. influenzae A et B*, *para-influenzae*, *virus respiratoire syncytial (VRS)*, *Rhinovirus*, *Adénovirus* et *Métopneumovirus*[52] .

Les infections respiratoires basses poly microbiennes représentent de 2 à 10 % des cas [53].

2) PAC prises en charge en hospitalisation

Streptococcus pneumoniae est le principal agent pathogène[54]. Suivi de *M. pneumoniae* [55], puis *H. influenzae* et *S. aureus*, ainsi que les entérobactéries. Viennent ensuite *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* et les agents viraux[41]. Les entérobactéries sont plus fréquentes chez les patients présentant des comorbidités, tel que la BPCO, l'insuffisance cardiovasculaire chronique, les sujets multi-tarés, et les patients récemment traités par des antibiotiques ou immunosuppresseurs.[51]. Leur fréquence plus marquée chez les patients hospitalisés en soins intensifs que les patients hospitalisés en secteur clinique[56].

3) PAC prises en charge en unités de soins intensifs

Les agents pathogènes les plus courants sont le *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila* et *S. aureus*[57]. Les bactéries atypiques (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) représentent 2 % des causes de pneumopathies graves hospitalisées en réanimation [58]. *L. pneumophila* 8 % des formes sévères [50].

E. Facteurs de risque des IRABC chez l'adulte immunocompétent.

Les facteurs de risque les plus courants d'infections des voies respiratoires inférieures sont l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance hépatocellulaire, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'asplénie, la malnutrition, l'alcoolisme chronique, la BPCO et le tabagisme actif [56].

1) Âge

l'incidence de la pneumonie est plus élevée aux âges extrêmes,. Après 50 ans, le risque de pneumonie augmente chaque année et cette augmentation est de 20 cas par an pour 1000 personnes de plus de 60 ans[56].

2) Alcoolisme chronique

Il favorise pneumonies à *Streptococcus pneumoniae*. L'incidence des infections anaérobies, de la pneumonie multibactérienne, de la pneumonie par aspiration et de *Legionella* ou *Enterobacteriaceae* est également plus élevée[59].

L'éthylisme chronique est un facteur de risque des bactériémies, dans la plupart des cas causées par *Streptococcus pneumoniae*[60] [61].

3) Facteurs de risque des IRB au pneumocoque:

L'asplénisme (vrai ou fonctionnel)[61], la cirrhose, le déficit de l'immunitaire, diabète, , les hépatopathies chroniques, la radiothérapie, et la BPCO constituent des facteurs de risque des pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* [30].

4) Facteurs de risque des IRB à germes « atypiques » :

Les facteurs de risque associés à la pneumonie à *Chlamydia pneumoniae* sont l'obésité, le tabagisme actif, l'œnologie... [30].

Legionella pneumophila est plus fréquent chez les tabagiques chroniques, la bronchite chronique, l'insuffisance rénale ou les patients transplantés. L'alcoolisme, les maladies du sang, le diabète, les cancers et l'infection par le VIH au stade du sida sont également considérés comme étroitement liés au risque de légionellose [30]. Mais le principal facteur favorisant est l'exposition à une eau contaminée[62].

5) Facteurs de risque des IRB à bacilles à Gram négatif :

Sont principalement la notion d'hospitalisation ou d'antibiothérapie dans les 30 jours précédant la symptomatologie, l'existence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente, ou dans un contexte d'inhalation[63].

6) Facteurs de risque des IRB à germes anaérobies :

Les patients alcooliques et les patients ayant une mauvaise hygiène bucco-dentaire sont plus susceptibles de développer IRB à germes anaérobies [30].

7) Facteurs de risque des IRB d'origine virale :

L'étiologie virale des PAC est plus rare chez l'adulte que chez l'enfant. Elle concerne dans 75 % des cas les sujets âgés et les sujets porteurs d'une cardiopathie ou pneumopathie chronique [63]. Dans ce contexte, l'infection par le *virus respiratoire syncytial* est fréquemment retrouvée chez les personnes âgées de plus de 65 ans, en particulier ceux atteints de BPCO, d'asthme ou d'insuffisance cardiaque [52].

FACTEURS DE RISQUES	AGENTS PATHOGENES
Âge (supérieur à 65 ans)	<i>Virus à tropisme respiratoires</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydiae pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Tabac	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydiae pneumoniae</i>
BPCO	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>(En particulier les formes bactériémiques)</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Entérobactéries</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>virus</i>
Alcoolisme	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>(En particulier les formes bactériémiques)</i> <i>anaérobies</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Chlamydiae pneumoniae</i> <i>Entérobactéries, Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Hépatopathie chronique (en particulier responsable d'un asplénisme fonctionnel)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Entérobactéries</i>
Diabète	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Entérobactéries</i>
Atteinte neurologique centrale	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Entérobactéries</i>
Inhalations	<i>Germes commensaux de la sphère ORL, Anaérobies, Streptococcus spp.</i> <i>Entérobactéries</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
État dentaire	<i>Anaérobies</i>
Toxicomanie intraveineuse	<i>Staphylococcus aureus Anaérobies</i> <i>Streptococcus pneumoniae Mycobacterium tuberculosis</i>
Insuffisance rénale chronique	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Entérobactéries</i>

Tableau 4: Agent pathogène rencontré en fonction des facteurs favorisants[64]



Aspects Cliniques

VIII. ASPECTS CLINIQUES

L'infection respiratoire basse est définie par l'association d'au moins un signe d'atteinte respiratoire basse et un ou plusieurs signes infectieux généraux suivants :

- Signes d'atteinte respiratoire basse : toux, expectoration, dyspnée, râles bronchiques, foyer de condensation,
- Signes généraux du syndrome infectieux : fièvre, frissons, myalgies arthralgies, malaise ...

Elle peut toucher le parenchyme pulmonaire (pneumonie aigüe) ou les bronches (bronchite aiguë ou exacerbation aiguë BPCO).

Il est cliniquement difficile mais capital de faire la distinction entre la pneumonie (rare) et la bronchite (fréquente), étant donné que le pronostic et le traitement sont très différents [65].

- ❖ Le diagnostic de bronchite aiguë est généralement facile. En cas de toux parfois accompagnée d'infection des voies respiratoires supérieures, fièvre inconstante et souvent modérée, souvent abaissée, brûlure rétro sternale. Dans un contexte de conservation de l'état général.
- ❖ Le diagnostic de l'EABPCO est également facile, aucune exploration supplémentaire n'est requise et une anamnèse attentive est nécessaire pour clarifier les signes initiaux de bronchopneumopathie chronique et d'obstruction bronchique. Les signes d'appel sont souvent une aggravation de la toux, modification des expectorations, l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée

- ❖ Une pneumonie aiguë peut être évoquée devant une fièvre supérieure à 37,8 ° C, une tachycardie supérieure à 100 / min, une polypnée supérieure à 25 / min, des douleurs thoracique, une altération de l'état général, la présence de râles crépitants à l'auscultation. Devant ce tableau, une radiographie pulmonaire de face doit être demandée pour confirmer le diagnostic.
- ❖ Mais ces symptômes peuvent être trompeurs ou frustes, en particulier chez les personnes âgées, ou avec des comorbidités [65].

A. Bronchites aiguës

La bronchite aiguë est l'un des diagnostics les plus courants en médecine générale.

❖ Clinique

Le principal symptôme est la toux et parfois précédée des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures (rhinite, pharyngite, laryngite). Elle est généralement sèche au début à recrudescence nocturne, quinteuse, douloureuse. Après quelques jours, il devient productive, muqueuse ou mucopurulente (non liées à l'origine bactérienne). Peut être accompagné de signes généraux tels que myalgies, troubles digestifs, céphalées... La Fièvre est fréquente, mais rarement importante (fébricule). L'examen physique est normal ou montre des râles bronchiques. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire [66].

❖ Formes cliniques

- forme broncho spastique avec dyspnée et râles sibilants. Elle peut isolée mais en cas d'épisodes répétitifs, il faut suspecter une hyperréactivité bronchique et un asthme chronique.
- Formes compliquées. Survenant sur des terrains à risque à l'origine d'une décompensation de tares sous-jacentes.
- De nombreux œdèmes pulmonaires cardiogéniques aigus ou subaigus sont liés aux signes de bronchite. Il est souvent difficile de distinguer l'origine bronchique, cardiaque ou mixtes de la symptomatologie[65].

B. Exacerbations aigue de broncho-pneumopathies chroniques obstructives

❖ Clinique

Cliniquement, le diagnostic d'exacerbation aigue de BPCO repose sur l'association de :

- Bronchite chronique préexistante, connue ou découverte par l'interrogatoire (la toux et les expectorations durent plus de 3 mois par an et durent au moins 2 ans);
- Aggravation de la symptomatologie respiratoire : toux, expectoration, dyspnée, cyanose ...

Il peut y avoir des signes généraux et de la fièvre. L'examen clinique révèle souvent la présence des râles bronchiques. Il faut évaluer le volume et l'aspect des expectorations et rechercher des signes d'insuffisance respiratoire aiguë : polypnée, tirage intercostal, cyanose, signes d'insuffisance cardiaque droite...[67]

Aucun signe n'est spécifique de l'origine infectieuse l'exacerbation. Dans ce contexte clinique les critères classiques *d'Anthonisen* établis chez les patients atteints de bronchite obstructive chronique [68] sont donc généralement acceptés:

- ✓ Augmentation du volume des expectorations ;
- ✓ Augmentation de la purulence des expectorations ;
- ✓ Augmentation de la dyspnée.

La fièvre est un signe en faveur de l'infection mais ne permet pas de distinguer la nature virale ou bactérienne de l'exacerbation. Cependant, une fièvre persistante au delà quatrième jour d'évolution doit indiquer une infection bactérienne des voies respiratoires. La présence de signes d'infection respiratoire haute (rhinorrhée, dysphagie, etc...) indique une infection virale.

Il existe de nombreuses causes non infectieuses d'exacerbation des symptômes respiratoires qui pose souvent un problème de diagnostic étiologique des EABPCO tel que l'insuffisance cardiaque gauche, l'embolie pulmonaire, le pneumothorax, le bronchospasme, l'allergie et certains médicaments [69].

❖ **Forme clinique : Surinfection de dilatations des bronches (DDB)**

La bronchectasie ou DDB représente une pathologie bronchique chronique particulière. L'infection joue un rôle majeur dans sa progression. Une épidémiologie bactérienne différente peut justifier le choix d'antibiotiques spécifiques.

Les symptômes de la bronchite chronique sont dominés par la toux avec expectoration chronique, ce qui pose un problème de diagnostic différentiel avec la BPCO. Le diagnostic doit être évoqué devant la présence d'une bronchorrhée importante (chronique ou lors des épisodes aigus), sinusite, hémoptysies, râles bronchiques localisés, apparition des symptômes dans l'enfance et l'absence de tabagisme... Désormais, le diagnostic peut être facilement confirmé par l'imagerie, notamment avec un scanner thoracique. La flore bactérienne est spéciale, on retrouve principalement deux types de bactéries, à savoir *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa*[69].

C. Pneumopathies aiguës communautaires

Les PAC sont beaucoup plus rares que les deux pathologies précédentes, mais ils sont beaucoup plus graves. En effet, ils sont la 6^e cause de décès aux États-Unis et la 1^{ère} cause de décès par maladies infectieuses.

1. Clinique[70]

Outre les signes communs des infections des voies respiratoires basses (toux, dyspnée, fièvre, frissons... etc.) les PAC sont associées à des signes d'atteinte parenchymateuse voire pleurale a type de douleur thoracique, sensation de gravité par le patient. L'examen clinique peut retrouver des râles crépitants, des foyers de condensation pulmonaire.

On peut distinguer deux tableaux cliniques différents :

❖ *La pneumonie franche lobaire aiguë:*

Se caractérise par un début brutal avec douleur thoracique latéralisée « en point de côté », frissons, une forte fièvre et un malaise général. La toux est d'abord sèche puis devienne productive. L'examen clinique retrouve un syndrome de condensation pulmonaire localisé avec des râles crépitants à l'auscultation. La radiographie thoracique, objective une opacité dense et uniforme dense et systématisée, avec un bronchogramme aérien. Sur le plan biologique on retrouve un syndrome inflammatoire biologique.

❖ *pneumonie atypique* :

Ce caractérise par un début plus progressif, parfois précédé par signes d'atteinte respiratoire haute et des signes généraux. Des signes extra-respiratoires sont parfois associés (neurologiques : vertige, troubles de conscience.../ digestifs : douleurs abdominales, diarrhée ... /rénaux : insuffisance rénale aigue fonctionnelle...). La radiographie thoracique montre des aspects variables : opacités alvéolaires mal systématisées, interstitielles localisées ou diffuses, voire alvéolo interstitielles plus ou moins étendues.

2. Formes cliniques[65]

a. Pneumonie pneumococcique

Le pneumocoque est la bactérie principale impliquée dans les PAC. Il réalise classiquement un tableau de pneumonie franche lobaire aiguë, Mais ce tableau est rarement complet et généralement atypique. L'évolution peut se faire vers des formes compliquées : formes extensives, pleurésies purulentes abcès pulmonaire.... La mortalité est proche de 10 %

b. Pneumonies « atypiques »

Elles comprennent les pneumonies causées par trois pathogènes bactériens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Leurs diagnostic nécessite des techniques microbiologiques spécifiques

✚ *Mycoplasma pneumoniae* : c'est le principal germe des PAC de l'adulte jeune. Le tableau clinique associe un syndrome grippal, une toux quinteuse, avec des expectorations muqueuses ou mucopurulentes, rarement une éruption cutanée. Généralement bénigne, l'évolution peut se faire vers des formes graves, avec des complications extra-respiratoires a type d'anémie

hémolytique, de maladies thromboemboliques, de polyarthrite, de syndromes neurologiques. Vu son insensibilité aux antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne, son traitement est basé sur les cyclines, les macrolides ou les fluoroquinolones

✚ *Chlamydia pneumoniae* 1 provoque également une pneumonie progressive, accompagnée de signes ORL. Chez les jeunes, l'évolution de la maladie est généralement bénigne, tandis que chez les personnes âgées, elle est parfois sévère.

✚ *Legionella pneumophila* : Représente la deuxième ou la troisième cause de pneumonie communautaire prise en charge en milieu hospitalier. Il se propage à travers les réseaux d'eau contaminés et peut être la source de pneumonie nosocomiale. La légionellose peut toucher les hommes d'âge moyen et est favorisée par la présence de BPCO, d'alcoolisme et d'immunosuppression. Avec une symptomatologie variable avec parfois des signes extra respiratoires. Le test d'antigène urinaire (test rapide) est très utile, mais il doit être complété par la recherche de *Legionella* dans des échantillons respiratoires.

c. Pneumonies virales

Les signes cliniques sont non spécifiques, mais d'apparence atypique. L'origine virale est évoquée devant la survenue d'une épidémie dont l'ampleur est encore plus importante si l'immunité de la population est faible ou inexistante telle qu'il est le cas actuellement avec la pandémie de COVID 19.

d. Pneumonies à « *Haemophilus influenzae* »

Chez l'adulte, la forme non encapsulée d'*Haemophilus influenzae*, la plus courante, et constitue souvent une source de colonisation bronchique en cas de BPCO. Ces pneumopathies n'ont pas de particularités cliniques. 20 à 30 % des souches sont résistantes aux bêtalactamines.

e. Pneumonies à staphylocoque

Le *S. aureus* une cause rare de PAC mais c'est une cause importante de pneumonie en milieux hospitalier, particulièrement pour les patients sous ventilation invasive. Dans les pneumonies communautaires, le *S. aureus* touche particulièrement les sujets jeunes ou très âgés. Il peut compliquer une infection virale ou survenir sur un terrain à risque comme la mucoviscidose, avec souvent une porte d'entrée cutanée. L'aspect radiologique est rarement caractéristique : abcédation, empyème.... L'antibiothérapie dépend de la résistance à la méticilline du *S. aureus*.

f. Autres pneumonies à bacille à Gram négatif

Elles concernent le plus souvent les personnes âgées. Ils comprennent les Enterobacteries (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ...) et les *Pseudomonas aeruginosa* qui sont les plus difficiles à traiter. Elles peuvent facilement survenir sur un terrain fragile ou sur une bronchopathie chronique sous jacente. Ils représentent la majorité des pneumonies nosocomiales.

g. Pneumopathies d'inhalation

Ce diagnostic est évoqué devant la présence de facteur de risque d'inhalation (épilepsie, trouble de déglutition, paralysie récurrentielle, alcoolisme...) ou en cas de syndrome d'inhalation. Elles revêtent le tableau de bronchopneumonie associé à un encombrement bronchique important. Le

diagnostic étiologique repose sur l'examen bactériologique des broncho aspiration, idéalement obtenue par bronchoscopie. Elles sont généralement multi-bactériennes, avec une fréquence accrue de bactéries anaérobies et de bacilles à Gram négatif.



*Examens
Complémentaires*

IX. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A. La radiographie du thorax

La radiographie du thorax reste un élément important de l'évaluation d'un patient soupçonné de pneumonie et constitue généralement le premier examen à obtenir. Cependant, dans les bronchites aiguës, la radiographie de thorax n'est indiquée qu'en cas d'évolution défavorable ou de suspicion de pneumonie associée[71].

Les directives de *l'American Thoracic Society (ATS)* recommandent une radiographie thoracique postéro-antérieure (et latérale si possible), pour établir le diagnostic de pneumonie chez tous les patients suspectés de PAC, et pour évaluer l'étendue de la maladie (maladie multilobaire) et l'épanchement pleural.[72]

Les opacités pulmonaires sont généralement évidentes sur la radiographie dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes[73]. La radiographie pulmonaire est également utile pour déterminer l'étendue de la pneumonie et pour détecter les complications (c'est-à-dire la cavitation, la formation d'abcès, le pneumothorax et l'épanchement pleural), pour détecter des diagnostics supplémentaires ou alternatifs et, dans certains cas, pour guider les procédures de diagnostic invasives[74]. Il est parfois difficile de distinguer la pneumonie d'affections telles que l'insuffisance cardiaque gauche, l'embolie pulmonaire et la pneumonie par aspiration[75]. La résolution normale de la pneumonie est variable et dépend de l'agent causal et de la réponse de l'hôte à l'agent pathogène envahissant.

Les modèles radiographiques de la PAC sont souvent liés à l'agent causal. L'infection des voies respiratoires inférieures, acquise par les voies aériennes et confinée au parenchyme pulmonaire et aux voies aériennes, se présente généralement sous l'une des trois formes radiologiques suivantes (**Figure5**) :

- (a) la pneumonie focale non segmentaire ou lobaire,
- (b) la bronchopneumonie multifocale ou la pneumonie lobulaire,
- (c) la pneumonie "interstitielle" focale ou diffuse[76].

1. Pneumonie lobaire

La condensation des lobes, impliquant un ou plusieurs lobes, est le motif radiographique le plus courant de la pneumonie à *pneumocoques* communautaire. Les causes courantes de condensation des lobes sont les espèces de *Legionella*, *Streptococcus pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*. La radiographie montre une condensation homogène et non segmentée impliquant principalement ou exclusivement un lobe avec un bronchogramme aérien visible[77]. Certaines pneumonies se présentent sous la forme de zones de condensation sphériques ou nodulaires. Elles surviennent plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes et sont le plus souvent causées par *S. pneumoniae*[78].

2. Bronchopneumonie

La bronchopneumonie, qui est le plus souvent causée par *S. aureus*, *H. influenzae* et des champignons. Se produit lorsque des organismes infectieux déposés sur l'épithélium des bronches produisent une inflammation bronchique aiguë avec des ulcérations épithéliales et la formation d'un exsudat fibrino-purulent. En conséquence, la réaction inflammatoire se propage rapidement à

travers les parois des voies respiratoires et dans les lobules pulmonaires contigus. Lorsque les zones touchées se regroupent, l'ombre peut devenir plus uniforme et ressembler à une pneumonie lobaire. Sur le plan radiographique, ces agrégats inflammatoires provoquent une bronchopneumonie typique en taches ou, parfois, une condensation segmentaire homogène qui peut également caviter[79].

3. Pneumonie interstitielle

Dans la pneumonie interstitielle, les dommages initiaux sont dirigés vers la muqueuse des bronchioles et, plus tard, le tissu péribronchique et les septa interlobulaires deviennent œdémateux et infiltrés de cellules inflammatoires. Sur la radiographie du thorax, la pneumonie interstitielle se caractérise par un épaississement péri bronchique important et des opacités réticulonodulaires mal définies ; une atélectasie sous-segmentaire ou en plaque est souvent associée. Les opacités interstitielles et/ou interstitio-alvéolaire (mixtes) bilatérales diffuses sont le plus souvent causées par des virus et par

M. pneumoniae [80]. Jusqu'à 30% de toutes les pneumonies dans la population générale peuvent être causées par *M. pneumoniae*[81].



Aspect radiographique de face d'une pneumonie franche lobaire aiguë chez un adolescent avec opacité lobaire systématisée, limite scissurale nette et bronchogramme aérien.

Aspect radiographique de face d'une bronchopneumonie avec opacités parenchymateuses multiples et bilatérales. Il s'y associe un trouble ventilatoire lobaire supérieur droit avec ascension de la petite scissure et un comblement des angles costophréniques droit et gauche

Pneumopathie infectieuse virale (interstitielle) avec présence sur la radiographie thoracique de face d'opacités parenchymateuses bilatérales à prédominance péri hilaire et para cardiaque avec épaissement périfonchovasculaire

Figure 5 : aspects radiographiques des PAC[82]

B. La tomодensitometrie

La tomодensitometrie, en particulier la tomодensitometrie à haute résolution (HRCT), s'est avérée plus sensible que la radiographie pour la détection d'anomalies subtiles et peut donner des résultats suggérant une pneumonie jusqu'à 5 jours plus tôt que les radiographies du thorax[83].

L'HRCT est un complément utile à la radiographie conventionnelle dans certains cas (**Figure 6**), tels que la suspicion clinique d'infection et les résultats radiographiques normaux ou non spécifiques, l'évaluation des complications suspectes d'une pneumonie, la suspicion d'une lésion sous-jacente telle qu'un carcinome pulmonaire, et chez les patients souffrant de pneumonie et d'opacités pulmonaires persistantes ou récurrentes[84].

Les résultats des maladies de l'espace aérien, y compris les nodules de l'espace aérien, les opacités du verre dépoli, la condensation, les bronchogrammes aériens et la distribution centrolobulaire ou périlobulaire sont mieux visibles sur un scanner que sur une radiographie pulmonaire (**Figure 7**).

Les nodules de l'espace aérien mesurent 6 à 10 mm de diamètre et reflètent généralement la présence d'une condensation périlobulaire, et sont donc de distribution centrolobulaire. Dans certaines circonstances, les nodules peuvent être associés à un "halo" d'atténuation au sol, qui reflète généralement la présence d'une hémorragie autour du nodule.

Les opacités du verre dépoli sont définies comme une augmentation localisée de l'atténuation pulmonaire qui permet de visualiser les structures vasculaires qui traversent la région affectée.

Elles peuvent être attribuables à une infection causée par *Pneumocystis jirovecii*, le *CMV* et les *mycoplasmes*....[85]

Un schéma " d'arbre en bourgeon " reflète la présence de bronchioles remplies de mucus ou de matière inflammatoire, ce qui entraîne des structures tubulaires, ramifiées ou nodulaires centrilobulaire.

Une variété de pathogènes bactériens, mycobactériens, fongiques et viraux peuvent provoquer une dissémination bronchogène et une impaction bronchiolaire par le mucus ou le pus, ce qui donne un schéma " d'arbre en bourgeon "[86]

La condensation focale, définie comme une augmentation localisée de l'atténuation pulmonaire qui ne permet pas de visualiser les structures vasculaires traversant la région affectée, peut être observée en association avec

des infections bactériennes, fongiques et virales[74]. La condensation focale causée par des champignons est le plus souvent observée chez les patients neutropéniques atteints d'hémopathies malignes. La maladie parenchymateuse dans l'infection mycobactérienne peut également apparaître sous la forme de zones nodulaires de condensation inégales, avec ou sans cavitation. D'autres résultats radiographiques moins courants sont la lymphadénopathie hilare et médiastinale, l'épanchement pleural, la cavitation et l'invasion de la paroi thoracique[79].

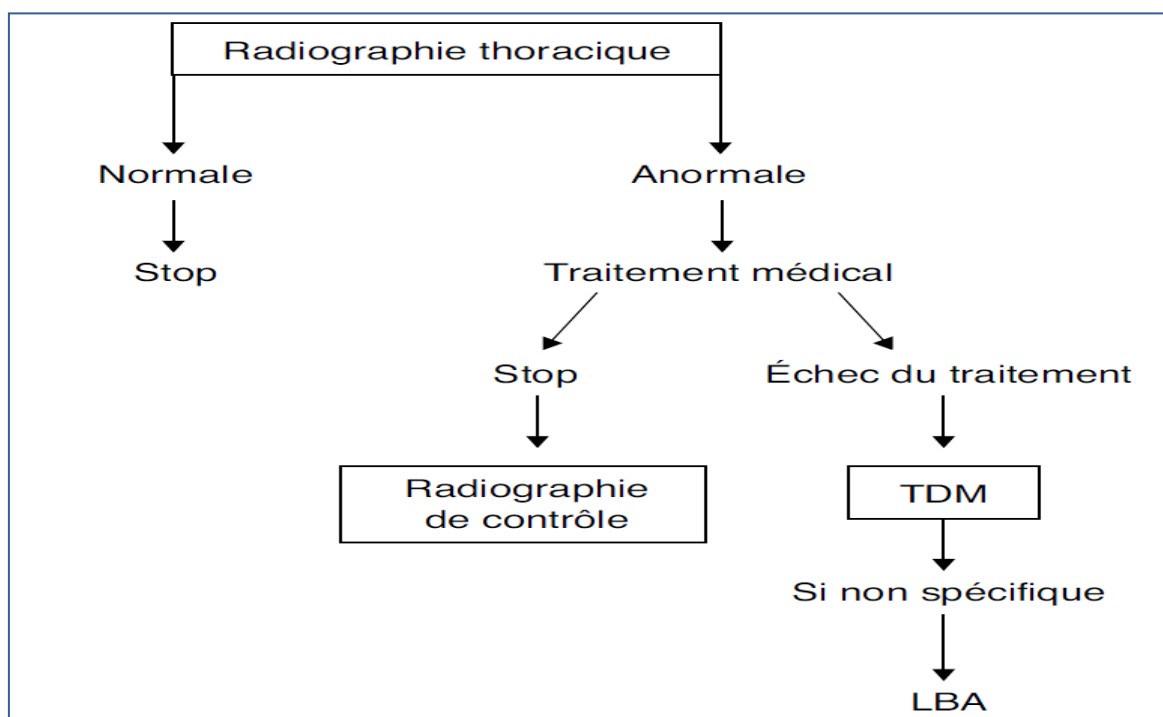


Figure 6 : Algorithme d'exploration d'un patient immunocompétent suspect de pneumopathie infectieuse. [84]

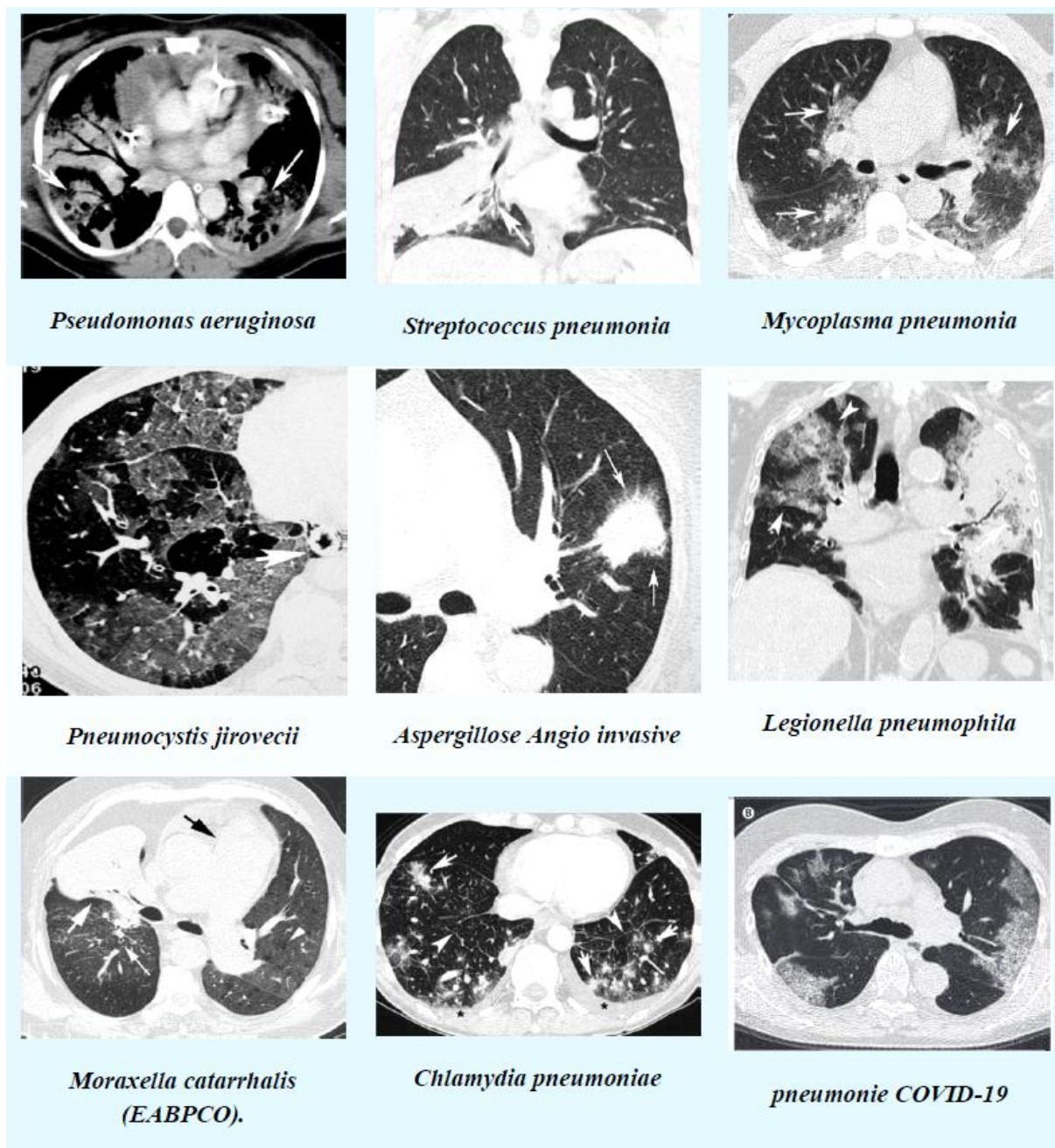


Figure 7 : Aspects TDM des IRABC en fonction de l'agent causal [79]

C. Examens Biologiques

Dans les IRABC, l'intérêt des examens biologiques est:

- Aider le clinicien à déterminer l'origine bactérienne ou virale d'une infection respiratoire aiguë et d'éviter ainsi l'administration inutile d'antibiotiques ou tout du moins de réduire la durée de leur administration
- Evaluer la sévérité de l'affection et mesurer le retentissement général de l'affection permettant ainsi de déterminer le lieu de prise en charge (ambulatoire, hospitalier, réanimation)

À ce jour, il n'y a eu aucune étude démontrant clairement les examens biologiques qui sont essentiels prise en charge des pneumopathies aiguës communautaires. Les auteurs recommandent généralement ces examens aux patients qui consultent l'hôpital ou qui présentent des comorbidités ou des manifestations extra respiratoires. Ces patients peuvent nécessiter une hospitalisation pour PAC[20].

Les examens biologiques recommandés pour l'évaluation du retentissement de la pneumopathie sont : la gazométrie, l'hémogramme, le bilan rénal et hépatique, la glycémie... Parmi les signes de gravité biologique on cite : l'hyponatrémie, l'augmentation de l'urée, l'hypoxémie, l'hyperglycémie, l'augmentation de LDH l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphocytose[64], [87].

L'analyse radiologique et le bilan biologique standard permettent d'étayer le diagnostic de PAC mais sont insuffisants pour en déterminer l'étiologie bactérienne ou virale. Dans ce contexte se sont développés différents

biomarqueurs ayant pour vocation d'aider le clinicien à déterminer l'origine bactérienne ou virale d'une infection respiratoire aiguë et, ce faisant, d'éviter l'administration indue d'antibiotiques ou tout du moins de réduire la durée de leur administration[72].

Les principaux biomarqueurs étudiés au cours des IRB sont la *protéine C-réactive (CRP)* et la *procalcitonine (PCT)* [88].

- La sécrétion de la CRP débute entre la 6^e et la 12^e heure, mais son pic n'est pas atteint avant la 48^e heure. Sa demi-vie étant longue, elle reste positive de manière prolongée même lorsque l'infection est contrôlée. L'augmentation de la PCT au cours d'une infection est précoce (2 à 6 heures) et son pic est atteint entre 12 et 24 heures. Sa demi-vie est courte (**Figure 8**).

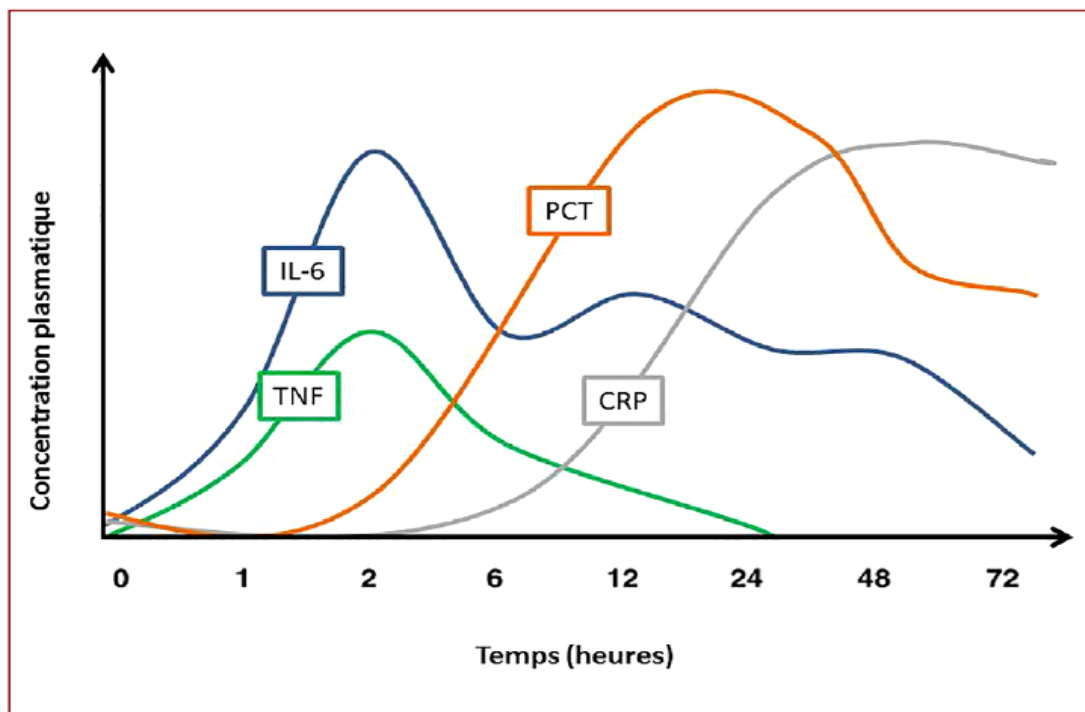


Figure 8 : Cinétique des marqueurs de l'inflammation après administration d'endotoxine à des volontaires sains[89].

- La PCT est un biomarqueur plus pertinent et plus précis que la CRP pour déterminer l'origine bactérienne (PCT élevée) plutôt que virale (PCT basse) d'une pneumonie. Une PCT < 0,05 ng/mL éliminerait une pneumonie bactérienne dans 90 % des cas alors qu'une PCT élevée (> 2 ng/mL) prédirait l'origine bactérienne de la PAC dans 90 % à 95 % des cas.

- La PCT et la CRP permettent de réduire la durée de l'antibiothérapie au cours des infections des voies aériennes, sans effet délétère sur le pronostic des patients. Elles permettent également de réduire les prescriptions d'antibiotiques au cours des exacerbations de BPCO non sévères, en dehors de la réanimation et semblent de valeur équivalente pour distinguer les pneumonies des exacerbations simples d'asthme ou de BPCO, pour lesquelles aucune antibiothérapie n'est recommandée[88].



*Diagnostic
Microbiologique*

X. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE

À première vue, les bénéfices du diagnostic microbiologique semblent évidents, car ce diagnostic permet une meilleure compréhension de la flore locorégionale, permet un traitement antibiotique approprié et réduit la possibilité d'utilisation d'antibiotiques (limitant ainsi les résistances). Ce diagnostic aide également à réduire la sélection des souches résistantes et réduit le risque d'effets secondaires liés aux antibiotiques. Si aucun prélèvement n'est recommandé pour les patients traités en ambulatoire, les prélèvements respiratoires non invasifs sont plus appropriés pour la pneumonie aiguë hospitalisée, tandis que les prélèvements invasifs sont recommandés dans les pneumonies aiguës communautaires en unité de soins intensifs et chez les immunodéprimés[90].

X-1 Méthodes conventionnelles

A. Les prélèvements pour culture classique

1. Les prélèvements broncho-pulmonaires

En bactériologie, le principal défaut des échantillons des voies respiratoires inférieures est la contamination par la flore oropharyngée. Par conséquent, une attention particulière doit être accordée aux conditions de prélèvement afin de minimiser la contamination salivaire, et une culture quantitative doit être réalisée. Certaines bactéries nécessitent une culture à long terme sur des milieux spécifiques (*L. pneumophila*, *Nocardia sp.*, *Mycobacterium tuberculosis*) ou le recours à des techniques de biologie moléculaire (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) de ce fait la recherche de ces germes n'est pas systématique et se fait uniquement à la demande spécifique des cliniciens. Les échantillons des

voies respiratoires sont collectés dans des conteneurs stériles et transportés rapidement au laboratoire (en moins de 2 heures) pour éviter la multiplication de la flore saprophyte et la réduction de la viabilité du pneumocoque. Idéalement, cette collecte se fait avant tout traitement antibiotique[91].

a. Les prélèvements non protégés

i. Examen cytobactériologique des crachats (ECBC)

L'ECBC a l'avantage de ne pas être invasive, mais elle reste une source de non-contribution et d'erreur, vu le risque de contamination salivaire observé dans plus de 50% des cas. Afin d'éviter une telle situation, il faut le réaliser le matin au réveil, après un lavage bucco-dentaire avec de l'eau distillée stérile et en toussant[92]

Avant l'ensemencement, un examen microscopique doit être réalisé après coloration de **MGG** (*May Grünwald Giemsa*), pour déterminer le nombre de cellules épithéliales et de globules blancs par champ microscopique au faible grossissement. Selon les normes de *Bartlett, Murray et Washington* (**tableau 5**), un échantillon est accepté si il contient moins de 10 cellules épithéliales et plus de 25 polynucléaires par champ[92]. Il convient de noter que ces critères ne doivent pas être appliqués lors du diagnostic d'une infection à *Legionella*. Et aux *mycobactéries*.

Classe selon Bartlett-Murray et Washington	Cellules épithéliales/ champ	Leucocytes/ champ	Qualification
1	>25	<10	Refusé
2	>25	10–25	Refusé
3	>25	>25	Refusé
4	10–25	>25	Accepté
5	<10	10–25	Accepté

Moyenne sur 10 champs (oculaire 10/objectif 10).

Tableau 5: Critères de sélection des expectorations pour la poursuite de l'étude bactériologique selon *Bartlett, Murray et Washington*[93].

La 2^e étape consiste à effectuer un examen direct après coloration de gram qui vise à différencier les flores mixtes des flores monomorphes, et à rechercher la présence de bactéries à l'intérieur des polynucléaires qui représente un signe pathognomonique de l'infection.

Ensuite, après avoir fluidifié et dilué l'échantillon, on réalise ensemencement quantitatif et les milieux de culture seront incubés pendant 48 heures. Le seuil de significativité est de 10^7 UFC/mL[92].

Cependant, l'interprétation de la ECBC est encore subtile. En effet, certaines bactéries sont normalement présentes dans la salive et ne doivent pas être prises en compte: *streptocoques commensaux (viridans)*, *staphylocoques à coagulase négative*, *Neisseria commensales*, *Haemophilus non influenzae*. D'autres comme *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *S. aureus* peuvent être à l'origine d'infections pleuro pulmonaires, mais elles peuvent également être présentes dans l'oropharynx. En revanche, comme ces bactéries ne sont pas portées, la détection d'agents pathogènes obligatoires tels que *Streptococcus*

pneumoniae ou *Mycobacterium tuberculosis* permettra de poser le diagnostic. Par conséquent, l'interprétation du résultat final prendra en compte le nombre de cellules épithéliales et de cellules polynucléaires, la coloration de Gram, la culture avec les seuils de significativité. Des différences considérables ont été trouvées dans la littérature sur les performances de l'examen direct et la culture de la ECBC[94]. Ces variations sont dues au manque de critère diagnostique, la variabilité des critères d'acceptabilité de l'échantillon et aux, la reproductibilité de l'examen direct et de la culture [95]. D'autre part, la performance de l'ECBC semble être fortement dépendante de la gravité de la pneumonie et du traitement antibiotique pris avant le prélèvement[75].

ii. Aspiration endotrachéale

L'aspiration endotrachéale est une méthode alternative souvent réalisée en chez des patients sous ventilation invasive en réanimation,. Cependant, comme pour l'ECBC, le risque de contamination par la flore salivaire est encore élevé, en plus, on retrouve souvent une contamination par la flore commensale qui colonise les sondes d'intubation. De ce fait, une évaluation de la qualité du prélèvement doit être réalisée avant l'ensemencement. Le seuil de significativité est de 10^5 UFC/mL[96].

iii. Lavage broncho alvéolaire

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est un prélèvement invasif effectué sous un endoscope. Il consiste à injecter puis aspirer (4 à 6 fois) un volume de 50 ml de sérum physiologique à travers un fibroscope placé dans une bronche sous segmentaire (troisième ou quatrième génération). Il a l'avantage d'explorer une vaste zone de poumons, des bronchioles distales et jusqu'à 100 millions d'alvéoles

L'échantillon est ensemencé par culture quantitative avec seuil de significativité est de 10^4 UFC/mL. Un examen direct est réalisé après coloration de gram sur le culot obtenu par centrifugation.

La sensibilité du LBA varie de 42 à 93 %, avec une moyenne de 73 % et la spécificité de 45 à 100 % avec une moyenne de 82 %, Cette différence dépend des caractéristiques de la population, la prise d'une antibiothérapie préalable et les tests de référence utilisés. Une alternative du LBA est le « mini-lavage » (mini-LBA) , dans lequel seulement 20 ml de sérum est injecté à l'aveugle. Cette procédure est intéressante pour les patients instables, avec une sensibilité de 63 à 100 % et une spécificité de 66 à 96 % [97].

b. Les prélèvements broncho-pulmonaires protégés

i. Brossage télescopique protégé

C'est un prélèvement invasif réalisé sous fibroscopie à l'aide d'un dispositif spécifique composé d'une brosse protégée par un double cathéter, appelé dispositif de *Wimberley* (**Figure 9**)[98]. Le dispositif est introduit via le fibroscope dans une bronche de 4^e ordre, au niveau de la zone pulmonaire suspecte. Pour réaliser un prélèvement de 1 à 10 mL. Le cathéter interne du dispositif est ensuite stérilisé par l'alcool, et le bout distal de la brosse interne est sectionné avec des ciseaux stériles et recueillie dans 1 ml de sérum que l'on agite sur place au lit du malade pendant 2 minutes.

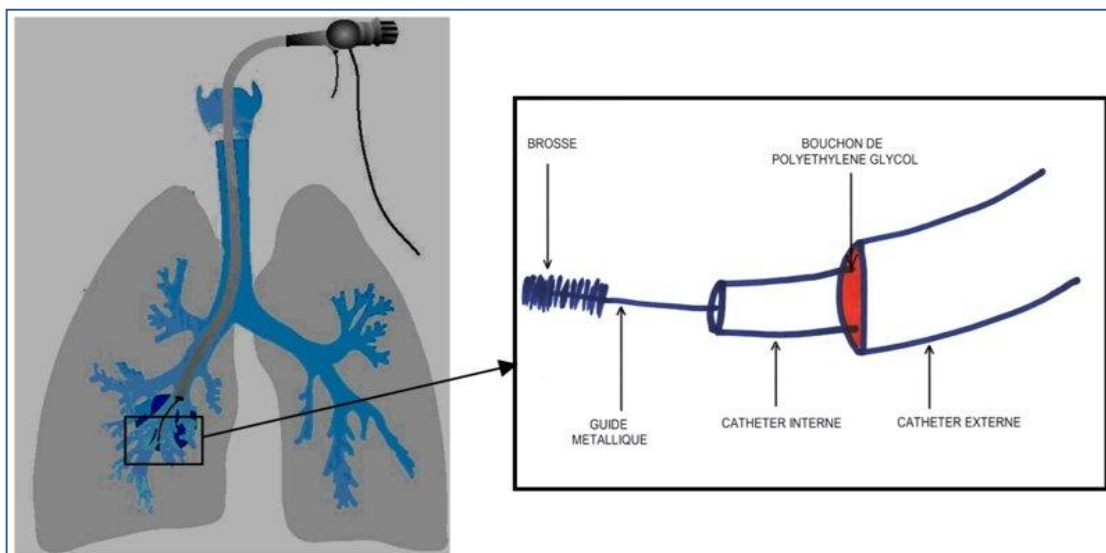


Figure 9: Dispositif de Wimberley [99]

On réalise ensuite, une culture quantitative, avec un examen direct après coloration de gram. Le seuil de significativité est de 10^3 UFC/mL, il peut être abaissé à 5.10^2 UFC/mL chez les patients sous antibiotiques. Sa sensibilité est de 67 % et sa spécificité de 95 % [97].

ii. Prélèvement bronchique distal protégé

Il s'agit d'une variante de la technique précédente, qui repose sur l'introduction d'un double cathéter protégé à l'aveugle, sans fibroscopie, avec injection puis respiration à la seringue d'un volume de 10 ml de sérum. Le bout du cathéter est également sectionnée et mis dans un tube stérile [91]. Le seuil de significativité est de 10^3 UFC/mL. Il est à réserver aux patients sous ventilation invasive. C'est un examen facile à réaliser, peu coûteux, et moins générateur de complication que la technique précédente. Avec des performances quasi-équivalentes au brossage télescopique [100].

Pour ces différents échantillons broncho-pulmonaires, les résultats de la coloration de Gram sont obtenus dans un court laps de temps (généralement moins d'une heure après l'arrivée au laboratoire). La valeur prédictive positive peut être très bonne même pour les prélèvements non protégés, mais sa

sensibilité ne dépasse guère 50%, en particulier pour le pneumocoque [101]. À l'exception de *Legionella Spp*, *Nocardia Spp*, *Actinomycètes* et *Mycobacterium*, qui nécessitent un temps d'incubation prolongé, les résultats de culture des principales espèces bactériennes peuvent être obtenus en 24 à 48 heures [91].

Les Indications, les principales modalités de prélèvements, les caractéristiques techniques (seuil de détection, recherches spécifiques) et les différentes étapes de traitement des échantillons au laboratoire sont résumées respectivement dans le **tableau 6** et la **figure 10**.

Prélèvements*	Expectorations	Fibroaspiration	LBA	Mini-LBA	KTDP	BDP	
Terrain, indications	Pneumopathie communautaire, BPCO	Atélectasie	Soins intensifs, ID	Soins intensifs	Pneumopathie chronique nosocomiale	Pneumopathie chronique nosocomiale	Malade
Intubé-ventilé	-	±	+	+	+	±	Prélèvement
Nécessité d'un fibroscope	-	+	+	+	-	+	
Sérum physiologique injecté	-	±	3 × 50 ml	3 × 20 ml	1 ml	-	
Type récipient	Pilulier, tube à fond conique	Pilulier, tube à fond conique	Pilulier, tube à fond conique	Pilulier, tube à fond conique	Pilulier, tube à fond conique	Tube contenant 1 ml de sérum physiologique	
Transport	≤2 h	≤2 h	Immédiat	Immédiat	Immédiat	Immédiat	
Conservation	Température ambiante	Température ambiante	-	-	-	-	
Volume des sécrétions	1-10 ml	1-10 ml	150 ml	2-10 ml	500 µl	10 µl	
Contamination oropharynx	+	+	+	+	-	-	Bactériologie
Étude cytologique	Critères de Bartlett (voir tableau 17.3)	Critères de Bartlett (voir tableau 17.3)	+	+	+	+	
Seuil de positivité	≥ 10 ⁷ UFC/ml	≥ 10 ⁶ UFC/ml	≥ 10 ^{4**} UFC/ml	≥ 10 ³ UFC/ml	≥ 10 ³ UFC/ml	≥ 10 ³ UFC/ml	
Recherches spécifiques	Mycobactéries, légionelles, <i>Nocardia</i> , mycoplasme, <i>Chlamydomphila</i>	Mycobactéries, légionelles, <i>Nocardia</i> , mycoplasme, <i>Chlamydomphila</i>	Parasites, champignons, levures, mycoplasme, <i>Chlamydomphila</i> , légionelles	Parasites, champignons, levures, mycoplasme, <i>Chlamydomphila</i> , légionelles	Parasites, champignons, levures, mycoplasme, <i>Chlamydomphila</i> , légionelles	Parasites, légionelles	

* Sauf AET : aspiration endotrachéale.

** Sauf *Nocardia*, mycobactérie, légionelle, *Actinomyces*.

BDP : brossage distal protégé; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive; KTDP : cathéter distal protégé; LBA : liquide de lavage bronchoalvéolaire.

Tableau 6: Indications, principales modalités de prélèvements et caractéristiques techniques (seuil de détection, recherches spécifiques) des différentes méthodes d'explorations dans les infections bronchopulmonaires.[93]

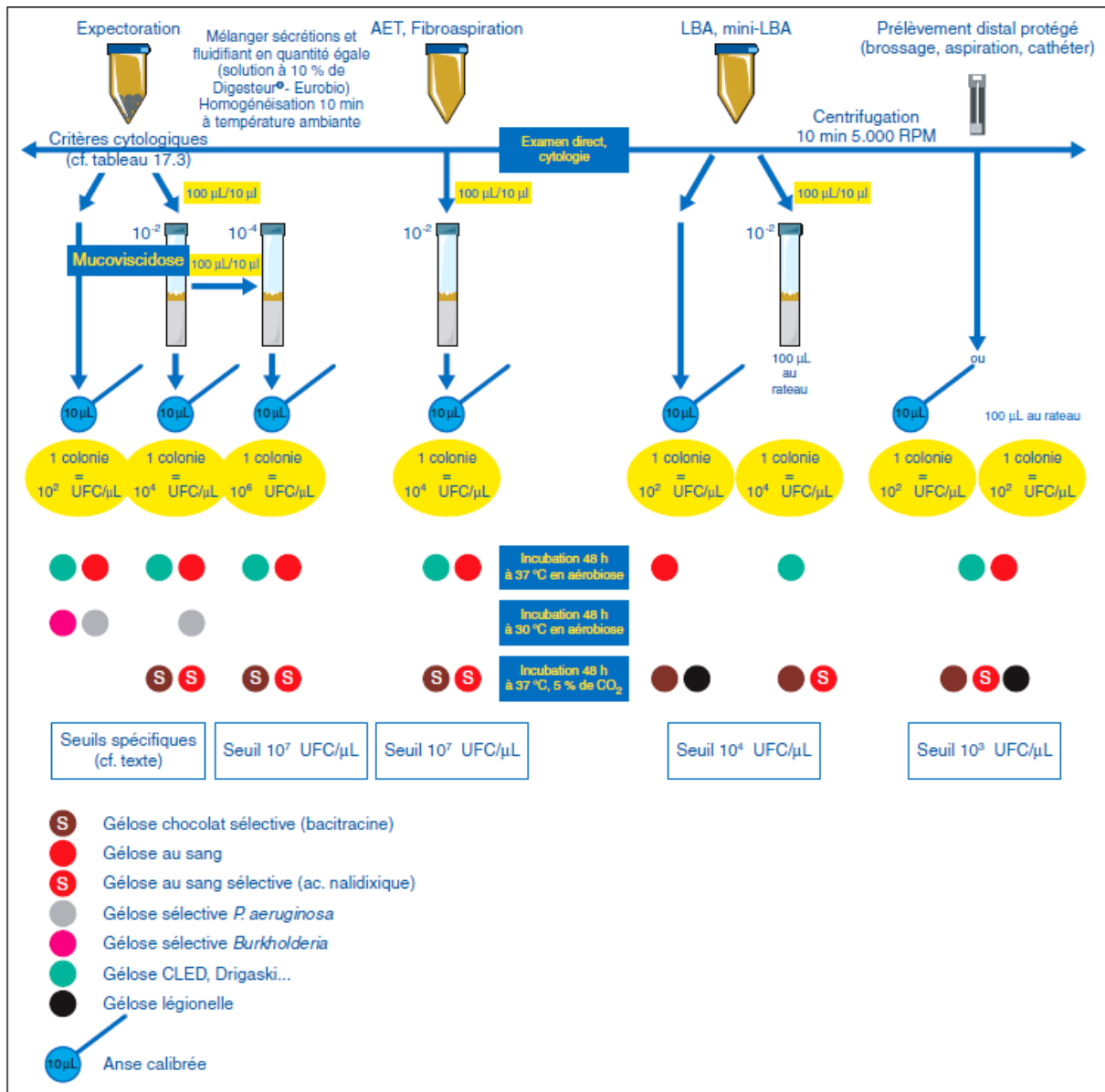


Figure 10: Représentation synoptique des étapes de l'étude bactériologique des différents prélèvements des sécrétions bronchiques.[93]

2. Hémocultures

Dans les PAC, les hémocultures ont une bonne spécificité mais une faible sensibilité. Cette sensibilité varie selon les études en fonction de la gravité de la pneumopathie, et de l'agent pathogène en cause (par exemple, positivité plus élevée pour le *S. pneumoniae* que pour *H. influenzae* ou *P. aeruginosa*)[75]. Selon Metersky et al. la survenue d'une bactériémie chez les patients hospitalisés pour PAC est estimée à 7 % [102]. Une autre étude portant sur 386 PAC hospitalisés a montré que seulement 4,4% des cas avaient des hémocultures positives, elle a donc conclu que les hémocultures ne devraient être utilisées que pour les formes sévères.[103]. Il faut rappeler que la sensibilité des hémocultures dépend également du volume du sang inoculé (le volume optimal chez l'adulte est de 40 à 60 ml)[104].

3. Liquide pleural

Les épanchements pleuraux sont associés à une pneumonie dans 20 à 40% des cas. Malgré sa faible sensibilité, le liquide pleural présente une grande spécificité en raison de l'absence de flore commensale. Il est particulièrement adapté pour la recherche d'agent pathogène par les techniques de biologie moléculaire[105].

B. Les tests de diagnostic rapide urinaires

Un traitement antibiotique trop tardif et inadapté peut aggraver le pronostic de la pneumonie[106], il apparaît donc nécessaire d'avoir un diagnostic étiologique dans le plus bref délai. Dans cette optique, les tests de diagnostic rapide (TDR) sont importants à considérer. Leur principe repose sur la mise en évidence dans les urines, d'antigènes bactériens solubles par une technique

d'immuno chromatographie sur membrane. Ils sont simples à réaliser sur des prélèvements faciles à obtenir, avec des résultats très rapides (15 à 30 minutes).

Cependant, ce sont des tests qualitatifs qui ne ciblent que deux pathogènes alors que de nombreuses PAC sont poly microbiennes, leur négativité ne permet pas d'exclure l'étiologie et enfin, ces tests sont relativement chers [107].

L'antigénurie du *Legionella* apparaît dès les premiers jours et peut rester positive pendant 3 à 8 semaines [108]. Les tests actuels sur le marché sont très spécifiques et permettent de confirmer le diagnostic, mais leur sensibilité varie en fonction de la sévérité de la pneumopathie (entre 70 et 90 %) [109].

Concernant le *pneumocoque*, la sensibilité des tests de détection rapide des antigènes urinaires dépend de la sévérité de l'infection, et la notion d'antibiothérapie préalable. Elle est de l'ordre de 75%, tandis que la spécificité varie de 94 à 97,2 % [110]. A noter que des faux positifs ont été rapportés dans de nombreuses observations [111].

C.Sérologies bactériennes

Pendant longtemps, la sérologie était la méthode de diagnostic microbiologique la plus simple pour détecter des bactéries tel que *L. pneumophila*, *Chlamydia spp.* et *M. pneumoniae*. Cependant la sérologie bactérienne à un faible taux de diagnostic, il est toujours nécessaire d'obtenir des paires sérologiques, de ce fait, sa contribution au diagnostic est souvent tardive voir rétrospective. De nos jours, en raison de l'émergence de la technologie de la biologie moléculaire, l'emplacement de ces tests est très limité, principalement limité aux études épidémiologiques [91].

- ✚ La sérologie *Légionella* revêt actuellement un intérêt épidémiologique. Elle n'a d'intérêt dans les pneumopathies que si les TDR sont négatifs, avec impossibilité ou négativité de la PCR et une forte présomption clinique [112].
- ✚ Afin d'obtenir une meilleure sensibilité, le diagnostic sérologique de l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* nécessite deux sérums, l'un dans la phase aiguë de l'infection (les IgM apparaissent dans la première semaine, avec un pic dans la troisième semaine), Puis un deuxième prélèvement entre de la 2^{ème} à la 4^{ème} semaine (le pic d'IgG est généralement observé dans la 5^{ème} semaine). Les tests IgM chez les enfants sont très utiles, en revanche, la production d'IgM chez les adultes est irrégulière[113]. Aussi, la multiplication par 4 du titre des IgG entre deux prélèvements est considérée comme argument en faveur d'une infection aiguë[114].
- ✚ La valeur diagnostique sérologique des infections des voies respiratoires à *Chlamydia pneumoniae* est limitée par une cinétique

lente des anticorps (intervalle de 2 mois entre les deux sérums), la persistance des IgG en plateau pendant une longue durée et un manque de spécificité[115]. Par conséquent, le diagnostic sérologique des infections à *Chlamydia pneumoniae* est abandonné au profit de la PCR.

D. Recherche d'un agent pathogène viral

Le diagnostic virologique fait appel à deux groupes de techniques réalisant :

- soit la mise en évidence du virus ou de ses constituants,
- soit celle de la réponse immunitaire spécifique.

1. La culture cellulaire

La culture de cellules virales est la technique de diagnostic la plus classique. Malgré sa complexité, la culture cellulaire a longtemps été la méthode de diagnostic de référence pour les infections respiratoires virales, et la performance des autres outils de diagnostic est évaluée par comparaison avec cette technologie. Elle repose sur l'inoculation d'échantillons des voies respiratoires sur la couche cellulaire et l'observation de l'apparition d'effets cytopathogènes liés à la multiplication du virus. Cet effet peut survenir quelques jours voire quelques semaines après l'inoculation et retarder davantage le diagnostic. Chaque virus a son propre tropisme cellulaire, il n'y a pas de système de culture universel, le laboratoire doit maintenir plusieurs lignées pour obtenir un grand nombre de reproduction virale. Par exemple, le virus de la grippe se reproduit sur des cellules MDCK (rein de chien), le *virus respiratoire syncytial* et les *adénovirus* se reproduisent sur des fibroblastes embryonnaires pulmonaires d'origine humaine, et les virus *parainfluenza* se reproduisent sur

des cellules de la lignée Hep-2. De plus, afin d'obtenir une bonne sensibilité en culture cellulaire, les échantillons respiratoires doivent être rapidement transportés au laboratoire ou placés dans un milieu de transport pour éviter que le virus ne soit inactivé[116].

2. Détection directe des antigènes viraux

Ces techniques reposent sur la mise en évidence de particules virales (antigènes) directement dans un prélèvement des voies respiratoire. Le principal avantage de ces techniques par rapport à la culture cellulaire est qu'elles peuvent être effectuées sur des échantillons où le virus est inactivé.

On distingue deux techniques différentes :

✚ **L'immunofluorescence directe** : repose sur la détection d'antigènes viraux dans un prélèvement par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux spécifiques marqués par la fluorescéine. La sensibilité cette technique est légèrement inférieure à celle de la culture cellulaire a condition qu'elle soit réalisée par un praticien expérimenté [117].

✚ **L'immunochromatographie sur membrane** son principe repose sur la détection d'antigènes viraux dans un prélèvement par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques adsorbés sur la membrane (**Figure. 11**). Cette technique constitue la base de tests de diagnostic rapide avec un résultat obtenu en 10 à 30 minutes. Contrairement à la précédente, cette technique n'exige pas des expérimentateurs spécialisés dans le laboratoire de biologie médicale[118].

Mode opératoire

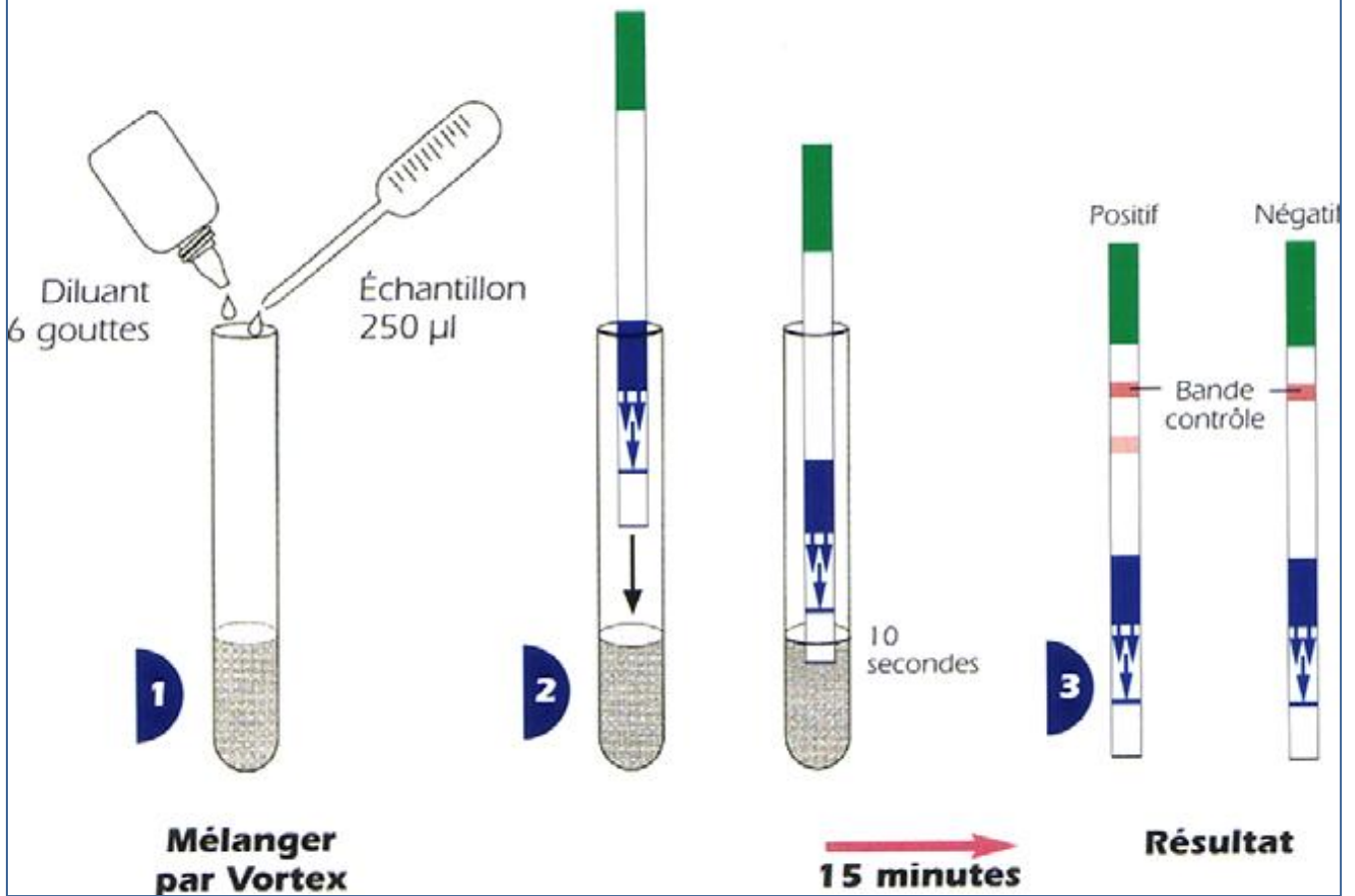


Figure 11. Exemple d'un test rapide d'immun chromatographie[116]

Le tableau 7 résume les avantages et les inconvénients de chaque méthode de détection virale.

MÉTHODE DIAGNOSTIQUE	DÉLAI DE RÉPONSE	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
TDR (détection d'antigènes)	15-30 min	Spécificité élevée, rapidité d'exécution.	Sensibilité faible-moderée : 70-90 % chez les enfants et < 40-60 % chez les adultes. Seuls les virus influenza A/B et les VRS sont détectés Moins efficace chez les adultes que chez les enfants.
IF (directe et indirecte)	< 4 h	Sensibilité modérée à élevée, spécificité élevée Simple et rapide d'exécution, détecte les virus en répllication active.	Sensibilité plus faible que la PCR et la culture virale. Spécificité plus faible que la culture virale, la qualité des résultats dépend de la qualité du spécimen et de l'expertise locale.
Culture virale	3-10 j	Sensibilité modérée à élevée. Spécificité élevée. Surveillance et confirmation de résultats négatifs Détection de virus vivants.	Pas très utile pour une gestion thérapeutique Délai de réponse long et sensibilité plus faible que la PCR

Tableau 7: Avantages et inconvénients des méthodes de détection virale[119]

X-2 METHODES MOLECULAIRES

A. Généralités

Le diagnostic moléculaire fait référence à des méthodes de détection et d'analyse du génome d'un organisme. Les premières méthodes d'analyse de l'ADN (comme le *Southern blot*) existaient dans les années 1970, mais le développement de la PCR, vers la fin des années quatre-vingt, a démocratisé leur application. Peu de temps après, la possibilité d'amplifier l'ADN et l'ARN fut utilisée pour la détection des agents pathogènes. 30 ans plus tard, la PCR est devenue un pilier des laboratoires de microbiologies[120].

L'analyse d'échantillons par la biologie moléculaire passe par trois étapes (**figure 12**) :

1. Extraction de l'ADN et / ou l'ARN de l'échantillon d'origine;
2. Amplification par PCR de la séquence ADN / ARN cible du pathogène ;
3. Détection des produits de l'amplification.

Au fil des années, les méthodes couvrant ces trois étapes se sont améliorées. L'une des principales innovations est le développement de la PCR en temps réel, qui permet de combiner les étapes 2 et 3, réduisant ainsi considérablement le temps d'analyse. Par conséquent, les résultats sont actuellement disponibles dans les 24 heures, au lieu de quelques jours[120].



Figure 12: Principales étapes d'analyse d'un échantillon en biologie moléculaire[121].

Les techniques de biologie moléculaire évoluent rapidement. Leurs principes et indications varient selon les applications. Bien que ces nombreuses techniques soient différentes, elles présentent toutes des avantages et des inconvénients communs.

1. Avantages de la biologie moléculaire

En plus leur grande rapidité par rapport à la culture, les méthodes basées sur la PCR ont également une spécificité et une sensibilité très élevées par rapport aux méthodes traditionnelles

Hormis leur grande rapidité par rapport à la culture, les méthodes basées sur la PCR sont très spécifiques et sensibles, souvent plus que les méthodes traditionnelles. En outre, tant que des séquences génétiques de référence sont disponibles, le développement de tests moléculaires pour des pathogènes spécifiques est relativement facile. Ce qui permet d'élaborer des tests moléculaires en quelques semaines et de réagir rapidement à l'émergence de nouveaux agents pathogènes, Comme la pandémie de grippe A / H1N1 en 2009, la grippe A / H7N9[122] ou plus récemment avec la pandémie actuelle de *coronavirus SARS Cov 19* [123].

2. Inconvénients de la biologie moléculaire

La haute spécificité des méthodes moléculaires est également leur faiblesse. Par conséquent, les nouvelles variantes de virus ou de bactéries peuvent ne pas être, ou au moins pas bien, détectées. Le laboratoire est chargé de vérifier régulièrement les caractéristiques de ses tests, de les comparer aux données génétiques disponibles et de les adapter aux nouvelles variantes. Enfin, la biologie moléculaire nécessite un ensemble d'appareils et de kits coûteux, un personnel spécialisé et entraîné, et des locaux spécifiques[120].

B. Amplification par réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

1. Principe de la PCR

La PCR (polymerase chain reaction) est fondée sur une réaction enzymatique in vitro permettant d'amplifier plusieurs millions de fois des séquences d'ADN génomique ou d'ADN complémentaire (ADNc, généré par transcription inverse à partir d'une molécule d'ARN). Elle nécessite de connaître les séquences des extrémités de la région à amplifier, et de les utiliser

pour élaborer des amorces nucléotidiques. Après fixation des amorces sur leurs séquences cibles par complémentarité, la région d'ADN cible est copiée par incorporation de désoxyribonucléotides libres grâce à une enzyme ADN polymérase thermostable (**Figure 13**). Des variations cycliques de températures vont permettre successivement la dénaturation de l'ADN, l'hybridation des amorces et leur extension par l'ADN polymérase. La succession des cycles permet une augmentation quasi exponentielle de la quantité d'ADN. La réaction, réalisée de façon automatique grâce à un thermocycleur, permet de générer en moins d'une heure des millions de copies de la séquence cible à partir de très faibles concentrations initiales d'ADN (de l'ordre de 10^{-15} mol/l)[124].

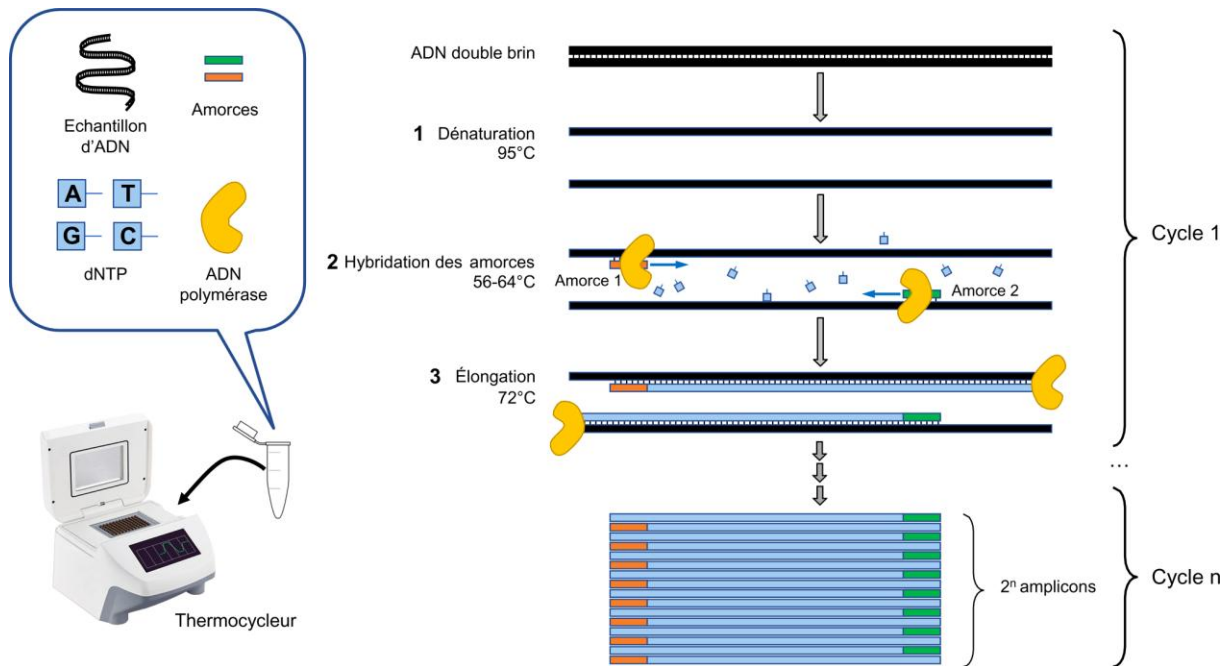


Figure 13: Principe de la PCR[125]

Dénaturation : une première étape de chauffage à **95 °C** permet de séparer les deux brins d'ADN, d'homogénéiser le milieu réactionnel et d'inhiber d'autres enzymes potentiellement présentes dans la solution. La Taq ADN polymérase est en revanche stable à cette température.

- 1) **Hybridation des amorces (56–64 °C)** : les amorces s'apparient spécifiquement avec leur brin complémentaire d'ADN dénaturé.
- 2) **Élongation (72 °C)** : l'ADN polymérase synthétise le brin complémentaire de chaque brin d'ADN matrice à partir des désoxyribonucléotides (dNTP) libres présents dans le milieu réactionnel.
- 3) Lors du cycle suivant, la nouvelle étape de dénaturation sépare les brins d'ADN matrices des brins néosynthétisés qui deviennent à leur tour matrice de la réaction suivante.
- 4) La répétition du cycle de variation de température environ 25 à 35 fois permet d'amplifier la quantité totale d'ADN correspondant à la séquence cible de façon quasi exponentielle

2. Les différents types de PCR

La PCR a été déclinée de différentes manières. Nous donnerons quelques exemples sans être exhaustifs [126]–[128]:

a. *La PCR classique:*

Il s'agit de la PCR telle qu'elle a été initialement décrite. Après amplification, la cible est détectée sur un gel d'agarose après addition d'un agent intercalant (cf. BET, bromure d'éthidium) et exposition aux UV.

b. *La RT-PCR (reverse-transcription PCR) :*

Après extraction d'un ARN, celui-ci est transformé en ADN complémentaire (ADNc) par transcription inverse. Dans un second temps, l'ADNc est amplifié par PCR (**Figure 14**) ;

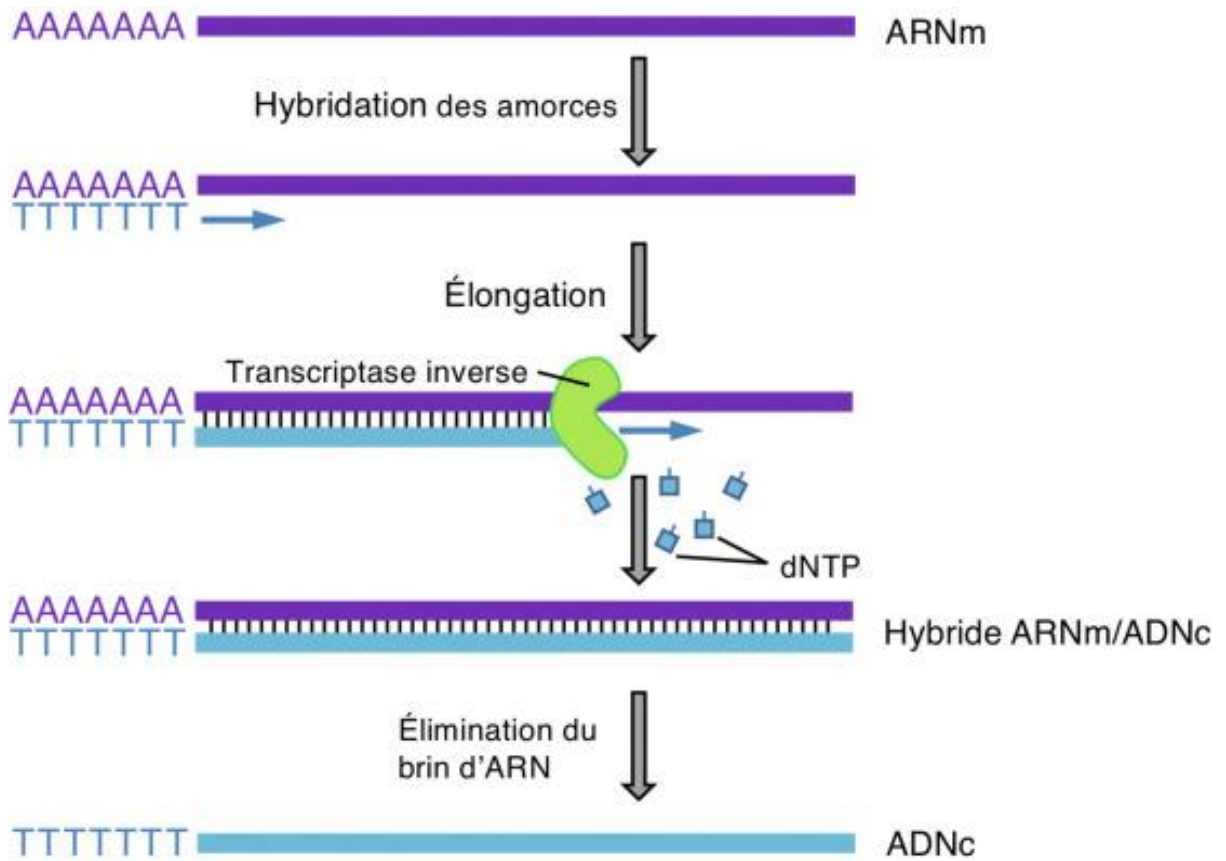


Figure 14: La transcriptase inverse [129]

Transcription inverse (ADN polymérase ARN-dépendante) synthétise un brin d'ADN complémentaire (ADNc) à partir du brin d'ARN. Elle utilise une amorce – oligo-d(T), qui se fixe à la queue poly-adénylée des molécules d'ARN messager (ARNm), ou hexamères de séquences qui s'apparient au brin d'ARN de façon aléatoire – et des nucléotides libres (dNTP). Le brin d'ARN est éliminé lors du premier cycle de PCR et les amorces se fixent sur le brin matrice d'ADNc.

c. La nested-PCR :

Il s'agit d'une PCR avec deux couples d'amorces, un couple d'amorces (couple externe) effectuant une première PCR suivie d'une seconde PCR à l'aide d'un second couple d'amorces (couple interne) s'hybridant à l'intérieur du premier couple. Deux PCR successives sont donc réalisées. Cette PCR « nichée » (nested) permet d'augmenter la sensibilité du système mais augmente également considérablement le risque de contamination. Cette technique est utilisée par le *GeneXpert* pour diagnostiquer la tuberculose et détecter la mutation la plus fréquemment associée à la résistance à la rifampicine [130].

d. La PCR multiplex :

Plusieurs couples d'amorces sont ajoutés dans un même tube et la PCR s'effectue en même temps pour chaque couple d'amorces. La PCR multiplex permet donc la mise en évidence de plusieurs cibles dans un seul tube. Elle peut être réalisée de manière conventionnelle (PCR classique), par PCR–Elisa ou par PCR en temps réel;

e. La PCR–Elisa :

Le produit amplifié est marqué au cours de la PCR grâce à une des deux amorces marquées (par exemple, par un résidu de digoxigénine). Après fixation en microplaque à l'aide d'une sonde capture, la révélation est effectuée à l'aide d'un anticorps spécifique (par exemple, antidigoxigénine). La société BAG (Biologische Analysensystem GmbH) commercialise en Allemagne une PCR–Elisa multiplex ;

f. La PCR compétitive:

Il s'agit d'une technique de quantification des acides nucléiques par PCR développée avant la description de la PCR en temps réel. Dans cette technique, la cible est coamplifiée en présence d'un acide nucléique titré de même nature et de séquence proche qui fait office de standard interne. Cette technique est encore utilisée dans certains kits de biologie moléculaire (par exemple, les kits de la gamme Amplicor™, société Roche) ;

g. La PCR en temps réel :

La technique de PCR quantitative en temps réel (qPCR) permet, parallèlement à l'amplification, la détection et la quantification de l'ADN. Elle repose sur l'utilisation d'un marqueur fluorescent dont le signal augmente proportionnellement à la quantité d'ADN synthétisée au cours de la réaction (**Figure15**). Plusieurs systèmes ont été décrits. Nous en citerons quelques-uns : les sondes FRET (fluorescence resonance energy transfert, sondes d'hybridation), le SYBR® Green (agent intercalant fluorescent), les sondes TaqMan® ou équivalent (appelées aussi sondes double marquage), les balises moléculaires (molecular beacons), les sondes Scorpion™, les sondes LightUp™[131].

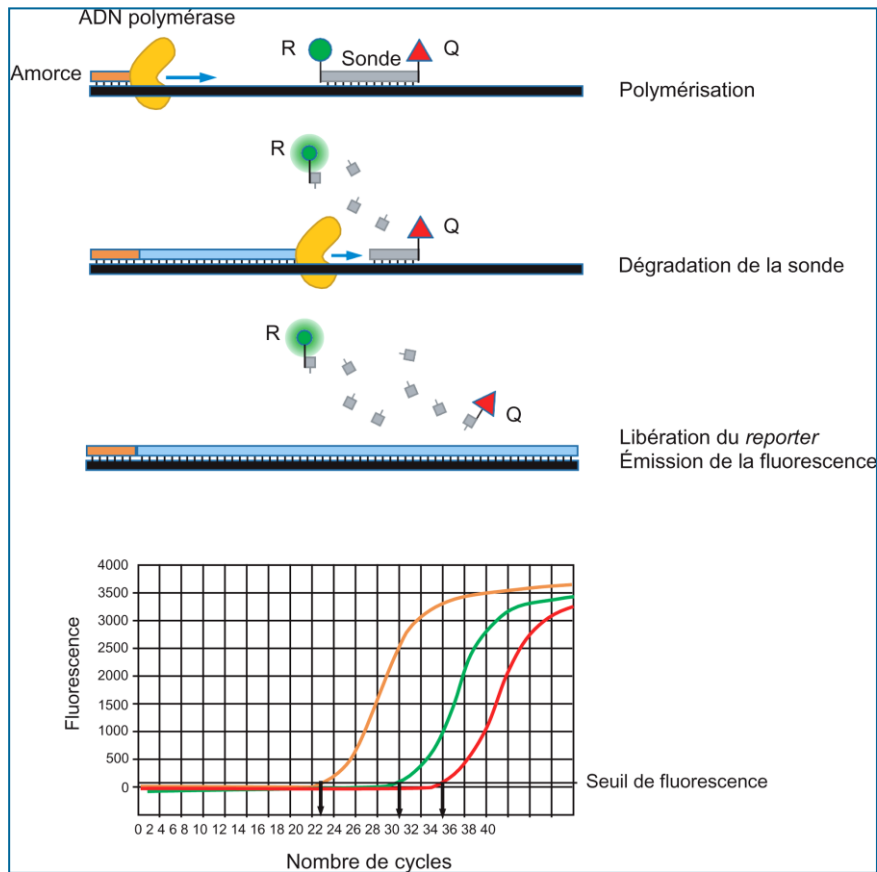


Figure 15: PCR en temps réel avec sonde spécifique [125]:

Parallèlement à la paire d'amorces, une troisième sonde spécifique (ici de type Taqman®) se fixe au centre de la région à amplifier. Cette sonde possède un fluorophore rapporteur (reporter, R) et un désactivateur (quencher, Q) qui inhibe l'émission de fluorescence par le rapporteur lorsqu'il est situé à proximité. Au cours de l'élongation, l'activité exonucléase de l'ADN polymérase dégrade la sonde hybridée au brin matrice, permettant la libération du rapporteur et l'expression de sa fluorescence. La cinétique d'émission de la fluorescence est proportionnelle à la quantité d'amplicons produits au cours de la réaction. Plus une séquence est abondante, plus elle sera détectée précocement. Parallèlement au gène d'intérêt, la mesure sur un même échantillon du niveau d'expression d'un gène de ménage (dont l'expression est constante au sein du tissu étudié et selon les conditions physiologiques) permet de s'assurer de la qualité de l'échantillon et de quantifier de façon relative l'expression du gène d'intérêt

La PCR en temps réel présente également l'intérêt de pouvoir être effectuée en PCR multiplex. Par ailleurs, la PCR en temps réel utilise un système fermé. Après addition du mélange réactionnel et de l'acide nucléique recherché, le tube reste fermé jusqu'à la détection. Le risque de contamination est donc diminué, avantage important par rapport aux autres techniques de PCR (**tableau 8**). Enfin, dans la majorité des cas, une enzyme l'uracile N ADN glycosylase est ajoutée dans le tube ce qui diminue encore le risque de contamination[131].

	PCR classique	PCR en temps réel
Type de la méthode	Qualitative.	Qualitative et quantitative.
Définition	Technique d'amplification d'ADN in vitro, elle permet d'obtenir à partir d'un échantillon une importante quantité d'ADN spécifique et de longueur définie.	Cette technique consiste à mesurer la quantité d'ADN polymérisé dans chaque cycle (temps réel) grâce à un marqueur fluorescent.
Amorces	Universelles, ciblant un gène conservé et commun.	Spécifiques, ciblant un gène présent que dans une espèce ou ciblant un gène très variable.
Durée des cycles	Les thermocycleurs standards nécessite de 1 à 2h pour réaliser 30 à 40 cycles	20 à 30 min sont nécessaires pour le même nombre de cycles pour la plupart des appareils de la PCR quantitative et qui sont des thermocycleurs particuliers.
Détection du produit Amplifié	Elle se fait selon différentes méthodes (hybridation après transfert sur membrane selon la technique de <i>Southern</i> , <i>hybridation</i> et révélation immuno-enzymatique colorimétrique en microplaque), mais elles sont longues, fastidieuses et peuvent prendre jusqu'à 72h voire 96 h.	Une détection spécifique et immédiate de l'amplicon au cours de la réaction de PCR et ce pour des temps qui varient en fonction des appareils entre 30 et 120
Indications	Infection à un germe indéterminé et pas de PCR spécifique disponible pour le germe suspecté. Echec des autres approches diagnostiques (cultures négatives). Traitement préalable par un antibiotique.	Infection probable à un germe déterminé. Echec des autres approches diagnostiques (cultures négatives). Traitement préalable par un antibiotique.
Systèmes utilisés	Systèmes 'ouvert' nécessitant de multiples manipulations sur l'ADN amplifié qui augmentent les risques de contamination de l'échantillon par l'ADN. Ce risque de contamination est un facteur limitant le développement de ce type de technique dans les laboratoires de routine.	Systèmes 'fermés' ce qui limite les risques de contamination. De ce fait, rendent la faisabilité de ces techniques abordables par des laboratoires de routine.
Limites de la méthode	Ne peut être effectuée que sur un prélèvement physiologiquement stérile.	Ne détecte que le pathogène recherché.

Tableau 8. Comparaison des techniques de PCR "classique" versus PCR rapide en temps réel[131]

3. Application de la PCR en temps réel dans les infections respiratoires

Les infections des voies respiratoires sont souvent causées par des virus (*adénovirus, influenza, virus respiratoire syncytial, parainfluenza virus, métagneumovirus humains, coronavirus...*) qui ne sont que difficilement cultivables. C'est donc principalement la détection d'antigènes viraux, ainsi que les méthodes de détection moléculaire par PCR qui sont employées pour leur détection. Les méthodes sérologiques, encore très répandues il y a quelques années, ne sont plus utiles pour le diagnostic des cas aigus. En effet, pour confirmer un diagnostic sérologique, il est nécessaire d'analyser deux prélèvements à une distance d'une à deux semaines, alors qu'un seul prélèvement suffit généralement avec les méthodes de détection d'antigènes ou de diagnostic moléculaire par PCR(**tableau 9**) [132].

Dans les PAC d'origine bactérienne, Lorsque les résultats ne sont pas quantitatifs, la détection moléculaire de *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* dans des échantillons respiratoires a peu de valeur ajoutée. En fait, un résultat positif ne permet pas de différencier une colonisation d'une infection. Un résultat PCR quantitatif élevé peut suggérer une infection mais il y a des fois le risque de faux positifs liés à la présence de la relation génétique très proche entre certaines espèces comme c'est le cas pour le pneumocoque le *Streptococcus mitis*.

En revanche, en raison des difficultés de culture de certains germes impliqués dans les pneumonies atypiques, tels que *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* et

Coxiella burnetii, ou la détection de virus respiratoires, Le diagnostic moléculaire s'est développé rapidement et de nombreuses études ont été menées [133], [134].

La PCR en temps réel est généralement la méthode la plus sensible et la plus rapide de diagnostic microbiologique, et les résultats peuvent être obtenus en moins de 24 heures. La valeur prédictive négative de ces tests est généralement très bonne et peut réduire la consommation inutile d'antibiotiques réduisant ainsi le développement des résistance aux ATB [135]. Un autre domaine où le diagnostic moléculaire est très utile est le diagnostic de la tuberculose où la PCR a permis de réduire le délai du diagnostic de 8 semaines pour la culture à seulement 2 heures avec le système *Genexpert*[136]. Enfin, lorsque les méthodes de biologie moléculaire et de culture conventionnelles ne prouvent pas la présence de bactéries, une PCR eubactérienne à large spectre peut être réalisée sur des échantillons normalement stériles (tels que des échantillons de liquide pleural ou de biopsie pulmonaire) [137].

INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGÜES				
	Détection par PCR	Détection d'antigènes	Sérologie	Matériel optimal pour la PCR
<i>Influenza (grippe)</i> <i>VRS, adénovirus</i>	Recommandée	Alternative à la PCR (sensibilité moindre)	Pas d'utilité diagnostique	Expectoration, frottis nasopharyngé profond, aspiration nasale
<i>Coqueluche (Bordetella pertussis)</i>	Recommandée dans les 3 premières semaines	Pas d'utilité diagnostique	Détection d'anticorps antitoxine utile dans les phases tardives	Frottis nasopharyngé profond, aspiration nasale
<i>Legionella pneumophila</i>	Recommandée en complément de la détection d'antigènes	Détection d'antigènes urinaire : méthode de choix pour le dépistage	Pas d'utilité diagnostique	Expectoration, frottis nasopharyngé profond
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Recommandée en phase aiguë ; sensibilité dépendant du type de prélèvement	Pas d'utilité diagnostique	Utile en complément, pour documenter une séroconversion	Expectoration, frottis nasopharyngé profond

Tableau 9: exemples d'indication de PCR pour le diagnostic de certains agents pathogènes [120]

C. Particularités des prélèvements destinés à la PCR [138]

Quelle que soit l'analyse conduite, un prélèvement erroné est source d'erreur pour le résultat et le diagnostic final. Il est important pour le praticien de maîtriser les règles générales d'un prélèvement pour réaliser une analyse PCR.

1. Bien choisir le site de prélèvement

L'analyse PCR, qu'elle soit quantitative ou qualitative, consiste à rechercher l'ADN ou l'ARN d'un agent pathogène, et non pas les conséquences de sa présence, comme le font les analyses sérologiques. Le prélèvement doit être raisonné en fonction de la pathogénie, et concerner un milieu ou un organe où l'agent pathogène est présent ou se multiplie. Les échantillons utilisés pour le

diagnostic moléculaire des infections respiratoires sont les prélèvements naso-pharyngés, les aspirations naso-pharyngés et les échantillons du liquide de LBA..

2. Être attentif aux modalités de prélèvement

Selon leur concentration, certains produits peuvent être potentiellement inhibiteurs de la PCR : talc des gants de prélèvement, héparine (tubes à bouchons verts), glycérol, éthanol, ADN à fortes concentrations (prélèvements hautement polycontaminés par de nombreuses bactéries ou moisissures), EDTA à concentrations élevées, etc. Autant que possible, le praticien veille à respecter les consignes du laboratoire en matière de prélèvement. L'étape d'extraction de l'ADN permet en général de se débarrasser des inhibiteurs. Cependant, certains produits peuvent gêner l'analyse PCR, et, à *minima*, la rendre moins sensible.

3. Un échantillon positif peut en entraîner d'autres...

Par la très grande sensibilité des méthodes PCR, il convient de prévenir tout risque de contamination du prélèvement en utilisant du matériel stérile à usage unique (aiguilles, gants, pots). De même, le praticien doit éviter de récupérer des prélèvements souillés par l'environnement

4. Température de conservation du prélèvement.

L'analyse PCR détecte un acide nucléique : un ADN ou un ARN. Ces molécules ne doivent pas être dégradées entre le moment où le prélèvement est effectué et celui où il arrive au laboratoire. Or, après le prélèvement, les cellules, les bactéries ou les virus commencent à mourir, et leur ADN ou ARN est mis à nu. Les acides nucléiques sont rapidement dégradés par des DNases (ou RNases), enzymes présentes partout dans l'environnement. Comme tout

système enzymatique, il fonctionne beaucoup moins bien à des températures basses. C'est pourquoi les prélèvements doivent être rapidement mis au froid positif. Les cycles de congélations et de décongélations cassent l'ADN, et doivent donc être évités le plus possible.

5. Une validation de la qualité des échantillons est nécessaire pour le laboratoire

Lors d'un diagnostic par PCR, il est indispensable pour le laboratoire d'utiliser un "contrôle interne". Ce dernier est une molécule d'ADN (pour la PCR) ou d'ARN (pour la RT-PCR [Reverse-Transcriptase PCR]) qui va être amplifiée en même temps que la cible recherchée. Idéalement, le contrôle interne est présent dans le prélèvement de départ, et permet donc d'évaluer la qualité de toute la chaîne d'analyse, à savoir celle du prélèvement, la conservation avant réception au laboratoire, la conservation au laboratoire, la qualité de l'extraction des acides nucléiques et celle de l'amplification (absence d'inhibiteurs de la PCR).

Si le contrôle interne est bien amplifié, le prélèvement a été correctement réalisé et conservé avant son envoi au laboratoire, pendant l'envoi, puis au laboratoire. De plus, la révélation de ce contrôle interne traduit l'absence d'inhibiteurs de la réaction de PCR et permet donc de valider un résultat négatif sur un prélèvement donné.

D. Diagnostic des infections respiratoires par approche syndromique

1. Généralités

Le diagnostic des infections au laboratoire est longtemps resté très compartimenté avec la mise en œuvre de techniques spécifiques à la bactériologie, la virologie, la parasitologie ou la mycologie. L'irruption des techniques de biologie moléculaire a peu à peu estompé les différences technologiques entre ces différentes branches de la microbiologie. Le développement des techniques multiplexées permettant, grâce à des cocktails d'amorces, de cibler tout un panel d'agents pathogènes dans une seule réaction de PCR a été une étape supplémentaire pour aboutir à l'approche syndromique qui consiste à rechercher, avec un seul réactif, les différents pathogènes pouvant être responsables d'un syndrome donné[139].

En 2011, le premier panel de syndromes respiratoires a été autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine (**Figure16**). En moins de 10 ans, les tests du panel syndromique se sont étendus à de multiples tests commerciaux pour la détection des infections respiratoires, sanguines, gastro-intestinales (GI), de la méningite et de l'encéphalite aiguë (ME) et des infections des voies respiratoires inférieures (ITR) et, ce faisant, ils ont révolutionné le laboratoire de microbiologie clinique[140].

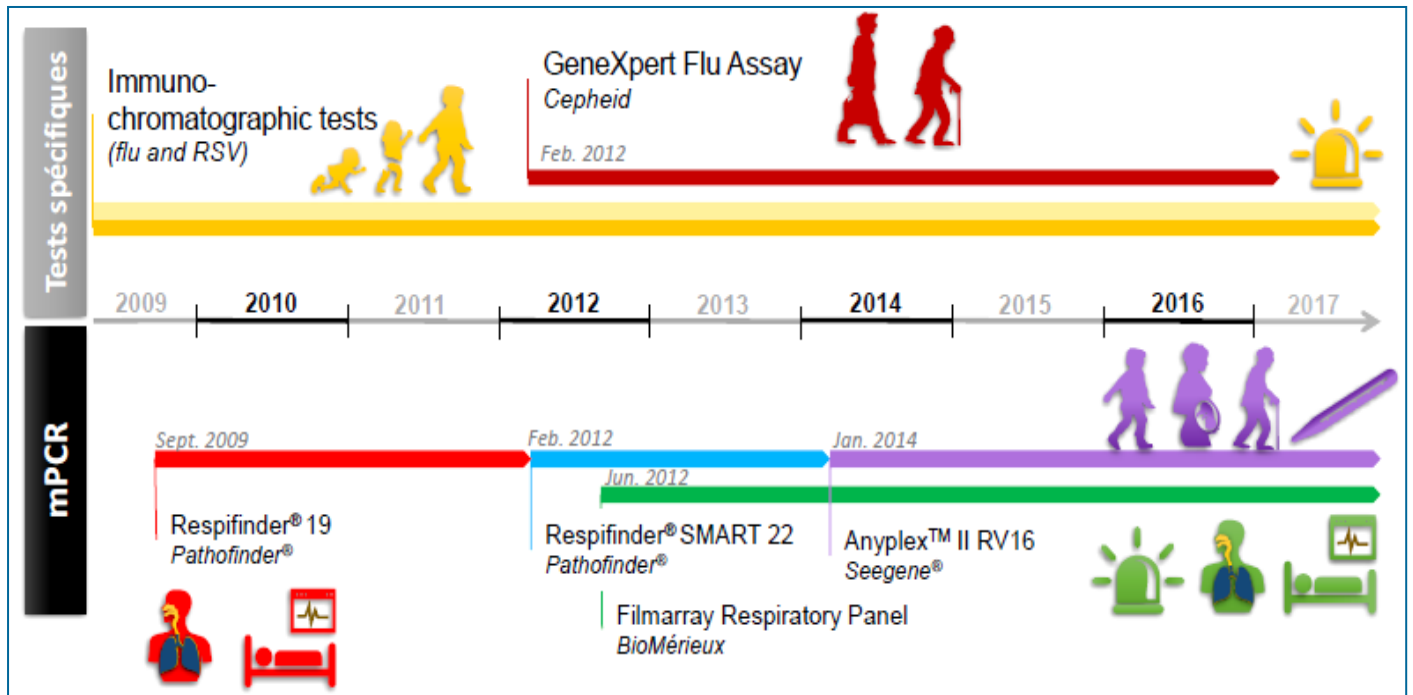


Figure 16: Evolution des panels respiratoires[141]

Dans le domaine des infections respiratoires, outre le diagnostic étiologique (différenciation des infections virales et bactériennes et identification des pathogènes), l'approche syndromique permet d'optimiser de la prise en charge médicale (traitement antiviral ou antibiotique efficace et adapté) et le contrôle du risque infectieux grâce à une prise en charge précoce et ciblée des patients[142].

2. La détection multiplex des agents pathogènes respiratoires

Un certain nombre de panels respiratoires multiplex qui détectent simultanément ≥ 5 agents pathogènes ont été approuvés par la FDA. Ces panels varient en fonction du nombre de cibles incluses (**tableau10**), des caractéristiques de performance, des délais d'exécution et des niveaux de complexité.

Bien que le type d'échantillon approuvé pour ces panels soit un écouvillon nasopharyngé (NP), certains laboratoires ont validé les tests sur des échantillons des voies respiratoires inférieures, comme le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Le diagnostic différentiel des infections respiratoires est souvent large puisque la présentation clinique peut être non spécifique. L'utilisation de panels multiplex pour détecter et identifier simultanément les agents pathogènes respiratoires peut simplifier les algorithmes de test et améliorer la sensibilité et la rapidité du diagnostic par rapport aux méthodes conventionnelles telles que la culture virale[143].

Panel approuvés/autorisés par la FDA

Actuellement, il existe sept panels multiplex qui ont reçu l'approbation de la FDA pour la détection et l'identification de ≥ 5 agents pathogènes respiratoires :

- 1) Luminex xTAG RVP v1 (Luminex Corporation) (2008),
- 2) Luminex xTAG RVP Fast (Luminex Corporation) (2011),
- 3) le panel respiratoire FilmArray (FA-RP) (BioFire Diagnostics) (2011),
- 4) eSensor RVP (GenMark Diagnostics) (2013),
- 5) Verigene Respiratory Pathogens Flex test (Luminex Corporation) (2015),
- 6) Luminex xTAG respiratory pathogen panel (NxTAG-RPP) (Luminex Corporation) (2015),
- 7) ePlex respiratory pathogen panel (ePlex RPP) (GenMark Diagnostics) (2017)

Parameter	FilmArray	Verigene	x-TAG RVP	x-TAG RVP Fast	NxTAG-RPP	eSensor RVP	ePlex
Analysis platform	FilmArray system or FilmArray Torch	Verigene system	Luminex 100/200	Luminex 100/200	Luminex Magpix	eSensor	ePlex system
No. of targets	20	16	12	8	20	14	17
Ability to detect pathogen							
Viruses							
Adenovirus	✓	✓	✓	✓	✓	✓ (differentiates subgroup B/E from C)	✓
Coronavirus							✓
Coronavirus HKU1	✓				✓		
Coronavirus NL63	✓				✓		
Coronavirus 229E	✓				✓		
Coronavirus OC43	✓				✓		
Human bocavirus					✓		
Human metapneumovirus	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Influenza A virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Subtype H1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Subtype H3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Subtype 2009 H1N1	✓					✓	✓
Influenza B virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Parainfluenza virus 1	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Parainfluenza virus 2	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Parainfluenza virus 3	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Parainfluenza virus 4	✓	✓			✓		✓
Respiratory syncytial virus	✓			✓			
Respiratory syncytial virus A		✓	✓		✓	✓	✓
Respiratory syncytial virus B		✓	✓		✓	✓	✓
Rhinovirus/enterovirus	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bacteria							
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	✓				✓		✓
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	✓				✓		✓
<i>Bordetella pertussis</i>	✓	✓					
<i>Bordetella parapertussis-Bordetella bronchiseptica</i>		✓					
<i>Bordetella holmesii</i>		✓					
Time to result (h)	~1	~2-3	~8	~6	~4	~6	~1.5

^aThe acceptable specimen type for all panels is a nasopharyngeal swab. RVP, respiratory virus panel; RPP, respiratory pathogen panel.

Tableau 10: différent panel respiratoires multiplex approuvés par la FDA[144]

3. Film Array Respiratory Panel (BioFire Diagnostics ; Salt Lake City, UT,USA)

a. principe

Le système FilmArray consiste en une PCR nichée, suivie d'une analyse de la courbe de fusion à haute résolution. Toutes les étapes du test, de la lyse cellulaire à l'analyse finale, se déroulent dans un sachet contenant des réactifs lyophilisés qui peuvent être conservés à température ambiante (**Figure 17**). *FilmArray* a un court délai d'exécution d'environ 1 heure. Les inconvénients du système sont le prix relativement élevé des sachets et la restriction de la plateforme à un seul test à la fois. Les laboratoires doivent acheter plusieurs plateformes FilmArray s'ils souhaitent effectuer des tests en parallèle. Le panel FilmArray a été le premier RP approuvé par la FDA à inclure des pathogènes bactériens, couvrant *B. pertussis*, *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae*, ainsi que 18 virus respiratoires courants[145].

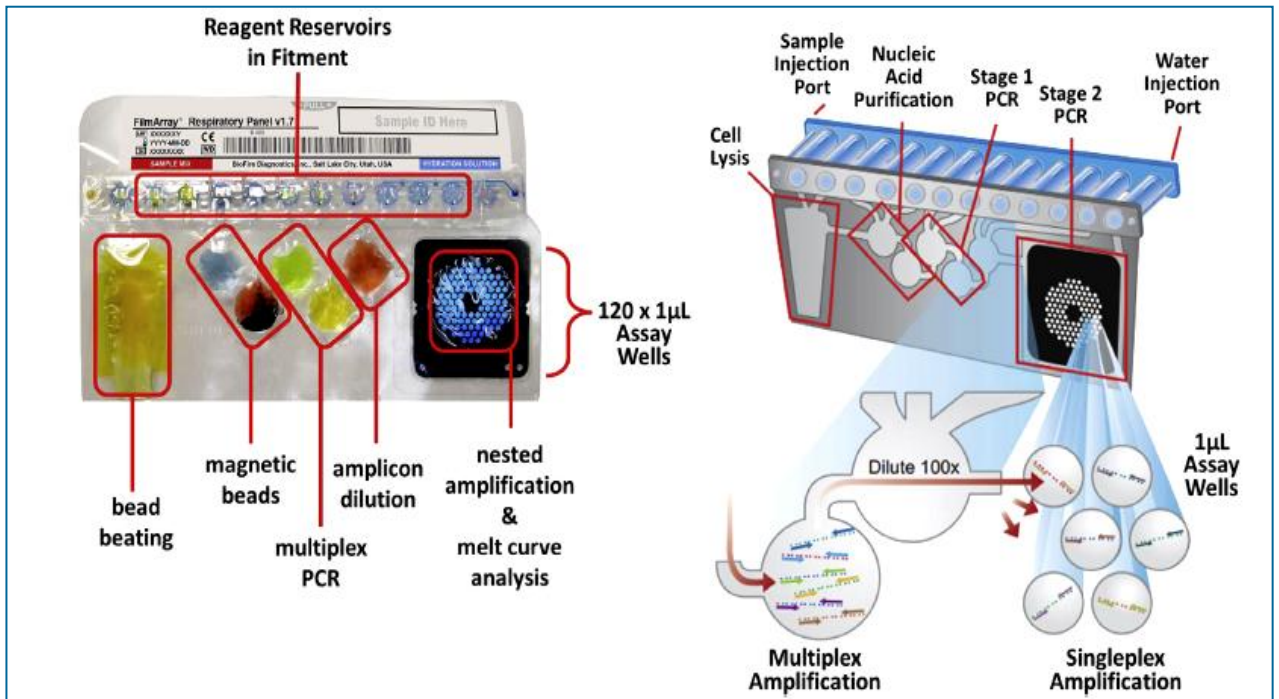


Figure 17: Image photographique (à gauche) et schéma (à droite) montrant les principales caractéristiques d'un système d'analyse FilmArray[146]

Le système est constitué d'un dispositif en plastique contenant des réservoirs de réactifs et une pochette en film plastique souple constituée d'une série de chambres de réaction et de canaux de transfert. Une fois qu'un échantillon a été introduit par l'orifice d'injection de l'échantillon, la poche est insérée dans une unité de base de l'instrument FilmArray (non illustrée) pour le traitement. Les liquides colorés montrés sur la photo sont destinés à faciliter la visualisation. Les sachets FilmArray actuels ne contiennent pas de liquides colorés. PCR, polymérase réaction en chaîne..

Récemment, deux panels complémentaires sont commercialisés :

b. BIOFIRE® FILMARRAY® Respiratory Panel 2.1 plus [147]

Le panel BIOFIRE® Respiratoire 2.1 plus teste 19 virus y compris le SRAS-CoV-2 et 4 bactéries responsables d'infections des voies respiratoires (**tableau11**) avec une sensibilité et une spécificité globales de 97,4% et 99,4% respectivement. Il fonctionne sur les systèmes BIOFIRE® FILMARRAY® 2.0 et Torch, un système PCR multiplex certifié FDA, intègre la préparation, l'amplification, la détection et l'analyse des échantillons dans un système simple qui ne nécessite que 2 minutes de temps de travail, pour une durée totale d'environ une heure.

Traitement des échantillons :

- Type d'échantillon : Prélèvement nasopharyngé
- Volume de l'échantillon : 300 microL
- Durée d'exécution : Environ une heure

Viruses		Bacteria
Adenovirus	Influenza A	<i>Bordetella pertussis</i>
Coronavirus 229E	Influenza A/H1	<i>Bordetella parapertussis</i>
Coronavirus HKU1	Influenza A/H1-2009	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
Coronavirus OC43	Influenza A/H3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Coronavirus NL63	Influenza B	
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Mers-CoV)	Parainfluenza 1	
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Parainfluenza 2	
Human Metapneumovirus	Parainfluenza 3	
Human Rhinovirus/Enterovirus	Parainfluenza 4	
	RSV	

Tableau 11: liste des agents pathogènes testés par BIOFIRE® FILMARRAY® Respiratory Panel 2.1 plus[147]

c. BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia plus Panel [148]

Le BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonie plus Panel teste 18 bactéries (11 Gram négatives, 4 Gram positives et 3 atypiques), 7 marqueurs de résistance aux antibiotiques et 9 virus qui causent la pneumonie et d'autres infections des voies respiratoires inférieures (**Tableau 12**). Il offre une sensibilité et une spécificité globales de 96,2 % et 98,3 % respectivement pour les échantillons de type bronchoalvéolaire (BAL) et de 96,3 % et 97,2 % respectivement pour les échantillons d'expectorations

Traitement des échantillons :

- Type d'échantillon : Crachats induits, expectorés, Aspirations endotrachéales, LBA, mini LBA.
- Volume de l'échantillon : 200 microL recueillis à l'aide d'un écouvillon.
- Durée d'exécution : Environ une heure

Bacteria (semi quantitative)	Antibiotic Resistance Genes
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	ESBL
<i>Enterobacter cloacae</i>	CTX-M
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Carbapenemases
<i>Klebsiella aerogenes</i>	KPC
<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM
<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	Oxa48-like
<i>Moraxella catarrhalis</i>	VIM
<i>Proteus</i> spp.	IMP
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	Methicilin Resistance
<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA/mecC and MREJ
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	

Atypical Bacteria (Qualitative)	Viruses
<i>Legionella pneumophila</i>	Influenza A
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Influenza B
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Adenovirus
	Coronavirus
	Parainfluenza virus
	Respiratory Syncytial virus
	Human Rhinovirus/Enterovirus
	Human Metapneumovirus
	Middle East Respiratory Syndrome
	Coronavirus (MERS-CoV)*
	* MERS-CoV will only be available on the Pneumonia Panel <i>plus</i>

Tableau 12: liste des agents pathogènes testés par BIOFIRE® FILMARRAY®
Pneumonia *plus* Panel[148]

4. Autres panels

a. Luminex xTAG RVP v1 et xTAG RVP Fast

Luminex xTAG RVP v1 et xTAG RVP Fast détectent respectivement 12 et 8 cibles, et ont des délais d'exécution de 8 et 6 h, respectivement. Le système Luminex utilise la technologie des réseaux de billes marquées par fluorescence, qui comprend une étape de prétraitement des échantillons de 45 à 60 min, l'extraction des acides nucléiques (_45 min), la transcription inverse multiplex, l'amplification par PCR, l'hybridation des billes fluorescentes à des cibles amplifiées spécifiques (_2,5 h) et l'analyse à l'aide du système Magpix ou Luminex 100/200 (_10 min). Il s'agit d'une plateforme d'amplification ouverte qui nécessite le transfert d'acides nucléiques extraits ou d'acides nucléiques amplifiés à deux points du flux de travail.

b. Le test eSensor RVP

Le test eSensor RVP est réalisé sur le système eSensor XT-8 et utilise l'hybridation de microarray et la détection électrochimique en phase solide pour détecter 14 cibles en 8 h.

c. Le test Verigene Respiratory Pathogens Flex

Le test Verigene Respiratory Pathogens Flex utilise le système Verigene (décrit dans la section sur l'hémoculture, ci-dessus), cible 16 agents pathogènes potentiels, et prend environ _2 à 3 h pour être effectué.

d. Le RPP NxTAG

Le RPP NxTAG détecte simultanément 20 cibles et a un délai d'exécution de 4 h pour un lot de 96 échantillons. Ce test utilise la plateforme Luminex

Magpix, dans laquelle une aliquote d'acide nucléique extrait est directement ajoutée à des réactifs lyophilisés pré-plaqués et une hybridation PCR (RT-PCR)/billettes multiplexée en temps réel est effectuée en un seul programme de cycle dans un récipient PCR fermé. Aucune manipulation de l'échantillon après la PCR n'est nécessaire.

e. L'ePlex RPP

L'ePlex RPP est un test en cartouche qui est effectué sur l'instrument ePlex pour détecter simultanément 17 cibles avec un temps d'exécution de 1,5 h. Le test a un temps de manipulation de 2 min. Le système ePlex utilise la technologie d'électrophorèse pour effectuer une amplification multiplexée des acides nucléiques, suivie de la détection des cibles de l'analyte à l'aide de la technologie eSensor.

5. Performance des tests

Plusieurs études ont évalué la performance des panels respiratoires multiplex approuvés.

Popowitch et al.[149] ont comparé les performances de quatre tests (FA-RP, eSensor RVP, xTAG RVPv1 et xTAG RVP Fast) en utilisant 300 échantillons et ont rapporté des sensibilités et spécificités globales pour chaque panneau de 84,5 et 100% pour FA-RP, 98,3 et 99,2% pour eSensor RVP, 92,7 et 99,8% pour Luminex xTAG RVPv1, et 84,4 et 99,9% pour Luminex xTAG RVP Fast. La sensibilité et la spécificité ont été calculées en utilisant le critère "positif par au moins deux plateformes" comme résultat de référence (**tableau 13**). Le plus grand nombre de divergences entre les panels multiplex et la norme de référence concernait l'adénovirus (pour lequel la FA-RP avait une faible

sensibilité de 57 % par rapport aux autres tests) et le virus de la grippe B (pour lequel les tests xTAG RVP Fast et FA-RP avaient des sensibilités de 45,5 % et 77,3 %, respectivement, qui étaient nettement inférieures à celles des autres tests).

Virus	No. of true-positive specimens (n = 300 specimens tested)	% Sensitivity (95% CI) of:			
		FilmArray RP	eSensor RVP	xTAG	
				RVPv1	RVP fast
AdV	35	57.1 (40.8, 72.0)	100 (88.2, 100)	74.3 (57.8, 86.0)	82.9 (66.9, 92.3)
Influenza virus					
A	30	86.2 ^a (68.8, 95.1)	100 (86.5, 100)	100 (86.5, 100)	86.7 (69.7, 95.3)
A H1/09	16	73.3 ^a (47.6, 89.5)	100 (77.3, 100)	100 (77.3, 100)	81.3 (56.2, 94.2)
A H3	14	100 (74.9, 100)	100 (74.9, 100)	92.9 (66.5, 99.9)	78.6 (51.7, 93.2)
B	22	77.3 (56.2, 90.3)	100 (82.5, 100)	95.5 (76.5, 99.9)	45.5 (26.9, 65.4)
MPV	26	96.2 (79.6, 99.9)	100 (84.8, 100)	100 (84.8, 100)	100 (84.8, 100)
PIV					
1	14	100 (74.9, 100)	100 (74.9, 100)	100 (74.9, 100)	NA ^b
2	13	92.3 (64.6, 99.9)	100 (73.4, 100)	100 (73.4, 100)	NA
3	13	100 (73.4, 100)	100 (73.4, 100)	100 (73.4, 100)	NA
RSV					
A	22	86.4 (65.8, 96.1)	100 (82.5, 100)	86.4 (65.8, 96.1)	86.4 (65.8, 96.1)
B	14	100 (74.9, 100)	100 (74.9, 100)	92.9 (66.5, 99.9)	85.7 (58.8, 97.2)
RhV/EV	43	83.7 (69.7, 92.2)	90.7 (77.8, 96.9)	93.0 (80.7, 98.3)	93.0 (80.7, 98.3)

^a One sample tested as equivocal and is not included.

^b NA, not applicable.

Tableau 13: Sensibilité par cible pour chacun des quatre panels de virus respiratoires, déterminée à l'aide d'échantillon nasopharyngé.[149]

Dans une autre étude, Chen et al.[150] ont comparé le NxTAG-RPP avec l'FA-RP en utilisant 284 échantillons respiratoires cliniques(**tableau 14**). Une concordance complète entre les résultats des deux tests a été constatée pour 98,8 % des échantillons positifs, mais des différences significatives de concordance ont été trouvées pour le métapneumovirus humain ($P = 0,001$) et le *virus parainfluenza 3* ($P = 0,031$), avec des taux de positivité plus élevés pour le NxTAG-RPP que pour le test FA-RP. En utilisant la FA-RP et la PCR en temps réel développée en laboratoire comme étalon de référence, le NxTAG-RPP a démontré une sensibilité et une spécificité de 93% pour la plupart des cibles, à l'exception des coronavirus humains OC43 (66,7 et 99,6%, respectivement) et

HKU1 (66,7 et 100%, respectivement). Le NxTAG-RPP a un débit d'échantillons plus élevé que celui du FA-RP (96 échantillons contre 1 échantillon par série) et un délai d'exécution d'environ 5 h (pour un maximum de 96 échantillons, ce qui peut être trompeur, car le dosage est souvent par lots) contre environ 1 h (pour 1 échantillon) pour le dosage du FA-RP.

Pathogens	NxTAG RPP		FilmArray RP		Kappa (95% CI)
	Positive	Negative	Positive	Negative	
Adenovirus	48	236	41	243	0.91 (0.84-0.98)
HCoV-229E	5	279	3	281	0.75 (0.41-1.00)
HCoV-HKU1	2	282	3	281	0.80 (0.41-1.00)
HCoV-OC43	2	282	3	281	0.80 (0.41-1.00)
HCoV-NL63	9	275	8	276	0.94 (0.82-1.00)
Enterovirus/Rhinovirus	77	207	72	212	0.94 (0.89-0.98)
Influenza A	49	235	49	235	1.00 (1.00-1.00)
A/H1pdm09	14	270	15	269	0.96 (0.90-1.00)
A/H3	35	249	34	250	0.98 (0.95-1.00)
Influenza B	20	264	20	264	1.00 (1.00-1.00)
hMPV	21	263	10	264	0.63 (0.43-0.83)
PIV 1	7	277	7	277	1.00 (1.00-1.00)
PIV 2	6	278	4	280	0.80 (0.52-1.00)
PIV 3	14	270	8	276	0.72 (0.50-0.93)
PIV 4	9	275	5	269	0.71 (0.44-0.98)
RSV	46	238	40	244	0.92 (0.85-0.98)
<i>C. pneumoniae</i>	0	284	0	284	1.00 (1.00-1.00)
<i>M. pneumoniae</i>	5	279	5	279	1.00 (1.00-1.00)
Total	369	4743	327	4765	0.92 (0.90-0.94)

95% CI, 95% confidence intervals.

Tableau 14: concordance entre NxTAG RPP et FilmArray RP selon , Chen et al.[150]

Dans une étude, publiée en 2020, Yoo et al. [151] ont évalué la performance du BioFire FilmArray Pneumonia Panel (FA-Pneumo), pour la détection des pathogènes bactériens respiratoires et les gènes de résistance aux antibiotiques dans les crachats et l'aspiration endotrachéale (ETA) (**tableau 15**). Trente et un échantillons de crachats et 69 échantillons d'ETA ont été analysés. La performance diagnostique de FA- Pneumo a été évaluée en utilisant des méthodes microbiologiques de routine comme norme de référence. La sensibilité et la spécificité globales pour la détection des organismes à l'aide de FA-Pneumo étaient de 98,5 % et 76,5 %, respectivement. La sensibilité pour

chaque agent pathogène était de 100 %, sauf pour *Klebsiella aéroènes*, et l'intervalle de spécificité était de 83,3 à 99,0 %. FA-Pneumo a en outre détecté 25 gènes de résistance dans 22 échantillons, et le séquençage pour la présence de gènes de résistance a confirmé la majorité de ces résultats (20/25, 80%). L'analyse semi-quantitative des quantités d'acides nucléiques bactériens par FA-Pneumo a révélé que 88,2 % des bactéries identifiées (67/76) avec $\geq 10^6$ copies/ml ont également donné des résultats positifs en culture avec des quantités significatives de bactéries. L'étude a conclu que le FA-Pneumo est un test rapide à haute sensibilité pour la détection des bactéries et des gènes de résistance aux antimicrobiens dans les crachats et les échantillons d'ETA et pourrait aider à déterminer l'antibiotique thérapie.[151]

Pathogen	Culture (+)FA-Pneumo (+)	Culture (+)FA-Pneumo (-)	Culture (-)FA-Pneumo (+)	Culture (-)FA-Pneumo (-)	Performance, % (95% CI)	
					Sensitivity	Specificity
Gram-positive bacteria						
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	0	14	69	100 (75.9–100)	83.3 (73.0–90.1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0	4	94	100 (5.5–100)	95.9 (89.3–98.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0	3	95	100 (5.5–100)	96.9 (90.1–99.2)
Enterobacterales						
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	2	0	7	90	100 (19.8–100)	92.8 (85.2–96.8)
<i>Escherichia coli</i>	3	0	8	88	100 (31.0–100)	91.7 (83.8–96.1)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	1	3	94	50.0 (2.7–97.3)	96.9 (90.6–99.2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	1	98	–	99.0 (93.7–99.9)
<i>Klebsiella pneumonia</i> group	5	0	12	82	100 (46.3–100)	87.2 (78.4–92.9)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	1	98	–	99.0 (93.7–99.9)
<i>Proteus</i> spp.	0	0	1	98	–	99.0 (93.7–99.9)
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	3	96	–	97.0 (90.8–99.2)
Non-fermenter						
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> – <i>baumannii</i> complex	21	0	9	69	100 (80.8–100)	88.5 (78.7–94.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	0	9	71	100 (79.1–100)	88.8 (79.2–94.4)
Other gram-negative bacteria						
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	5	94	–	94.9 (88.1–98.1)
Total	64	1	8	26	98.5 (90.6–99.9)	76.5 (58.4–88.6)

CI, confidence interval; FA-Pneumo, FilmArray Pneumonia Panel plus.

Tableau 15: Performance du FilmArray Pneumonia Panel plus par rapport à la méthode de culture[151].

6. Impacts Cliniques Et Economiques

Les impacts cliniques et économiques des tests respiratoires multiplex ont été évalués dans plusieurs études. Dans une étude de cohorte rétrospective, Rappo et ses collaborateurs[152] ont comparé les résultats obtenus chez des patients adultes ayant subi des tests positifs pour les virus respiratoires au cours de deux saisons grippales. Au cours de la première saison grippale, des méthodes conventionnelles (c'est-à-dire des cultures virales, des tests rapides d'antigènes et des tests directs de détection des anticorps fluorescents) ont été utilisées, et au cours de la deuxième saison, le FA-RP a été utilisé comme tests primaires. Après la mise en oeuvre du FA-RP, le temps nécessaire au diagnostic des virus de la grippe (1,7 h contre 7,7 h) et des virus non grippaux (1,5 h contre 13,5 h) a diminué. En outre, la détection du virus de la grippe par le FA-RP a été associée à des rapports de cotes plus faibles pour l'admission ($P = 0,046$), au nombre de radiographies pulmonaires ($P = 0,005$), à la durée du séjour ($P = 0,040$) et à la durée d'utilisation des antimicrobiens ($P = 0,032$) en utilisant une analyse multivariée.

Subramony et ses collaborateurs[153] ont réalisé une étude rétrospective, pré/post intervention, évaluant l'impact des tests PCR multiplex pour les pathogènes respiratoires chez les enfants hospitalisés. Le groupe pré-intervention ($n = 2\ 349$ patients) a été testé par des tests immunoenzymatiques, des tests directs à l'antigène fluorescent, des tests PCR (autres que le FA-RP), et/ou des cultures virales, tandis que le groupe post-intervention ($n = 2\ 430$) a été testé en utilisant le FA-RP. Quarante-deux pour cent des patients du groupe post-intervention ont obtenu un résultat positif grâce à la FA-RP, contre 14 % dans le groupe pré-intervention. En outre, les patients du groupe post-

intervention étaient moins susceptibles de recevoir des antibiotiques pendant plus de 2 jours (rapport de cotes, 0,5) et de subir une radiographie pulmonaire à l'admission (rapport de cotes, 0,4) et étaient plus susceptibles d'être isolés pendant plus de 2 jours (rapport de cotes, 2,4) que ceux du groupe pré-intervention[153].

Dans une étude rétrospective similaire, pré/postintervention, réalisée par Rogers et al.[154], l'impact de la FA-RP sur les résultats cliniques des patients pédiatriques hospitalisés souffrant d'une maladie aiguë des voies respiratoires sans complication a été évalué. Dans cette étude, la mise en oeuvre de la FA-RP a été associée à une durée d'administration d'antibiotiques plus courte ($P = 0,003$) que pour le groupe pré-intervention, dans lequel les échantillons nasopharyngés ont été testés pour le virus de la grippe, les virus respiratoires syncytiaux (VRS) (Focus Diagnostics, Cypress, CA), et les virus parainfluenza 1 à 3 (Prodesse ; Hologic Gen-Probe, San Diego, CA) par PCR. En outre, parmi les patients ayant obtenu un ou plusieurs résultats positifs par la PCR, la durée d'hospitalisation ($P = 0,03$) et la durée d'isolement ($P = 0,03$) ont été réduites[154].

Brendish et al. ont mené un essai contrôlé, randomisé et centralisé pour évaluer l'impact clinique de l'utilisation du test moléculaire rapide pour les virus chez 720 patients adultes qui se sont présentés à leur hôpital avec une maladie respiratoire aiguë. Les patients assignés au groupe du test moléculaire rapide ($n = 362$) ont été testés en utilisant le FA-RP, et ceux du groupe témoin ($n = 358$) ont été testés pour les virus respiratoires par des tests PCR en laboratoire, à la discrétion de l'équipe clinique. Bien qu'il n'y ait pas eu de différence dans les proportions de patients traités par antibiotiques et les durées moyennes

d'utilisation des antibiotiques entre les deux groupes, les patients du groupe du test moléculaire rapide ont reçu des doses uniques ou des cures brèves (48 h) d'antibiotiques en plus grand nombre que ceux du groupe de contrôle (17 % contre 9 % ; $P = 0,004$). L'utilisation de la FA-RP a été associée à une durée de séjour plus courte (5,7 contre 6,8 jours ; $P = 0,04$) et à une meilleure utilisation des antiviraux chez les patients séropositifs pour le virus de la grippe (91 % contre 65 % ; $P = 0,002$) [155].

Le coût des tests multiplex est une considération importante. Mahony et ses collaborateurs [156] ont réalisé une étude d'analyse des coûts comparant le test xTAG RVP à la culture en flacon coquille et à la coloration directe des anticorps fluorescents et ont indiqué que la PCR multiplex était l'approche la moins coûteuse si la prévalence d'une maladie virale respiratoire était de 11%. Dans l'ensemble, cette étude a fait état d'une économie de 291 dollars par cas grâce à l'utilisation de la PCR multiplex par rapport aux méthodes classiques[156]. Nelson et ses collaborateurs [157] ont mis au point un modèle analytique décisionnel pour évaluer le rapport coût-efficacité des tests PCR multiplex dans les services d'urgence pour les enfants atteints de grippe et ont indiqué que les tests PCR multiplex rapides étaient plus rentables que la PCR traditionnelle, les tests directs d'anticorps fluorescents (DFA) et les tests rapides d'antigènes [157].

7. Avantages Et Limites

Les panneaux multiplex présentent un certain nombre de limites, notamment le fait que la plupart des panneaux ne permettent pas de commander des produits personnalisés. Bien que la plupart des données suggèrent que les panels multiplex offrent une performance comparable à celle des méthodes conventionnelles (par exemple, culture virale et RT-PCR individuelle), certains

tests multiplex peuvent avoir une sensibilité moindre pour la détection de certains pathogènes[149]. En outre, la signification clinique de la détection de cibles multiples dans ces panels multiplex reste incertaine. Une étude qui a évalué les performances de quatre panels respiratoires multiplex a révélé un taux de coinfection de 10 %. La plupart des coinfections impliquaient un entérovirus (EV) et un rhinovirus ; la réactivité croisée entre ces deux cibles pourrait avoir été un facteur contributif. Des résultats positifs peuvent ne pas faire la distinction entre la colonisation et l'infection active et peuvent passer à côté d'une coinfection par des bactéries ou des champignons. Le prélèvement d'échantillons nasopharyngés peut causer une gêne au patient et peut faire manquer une infection des voies respiratoires inférieures chez des patients gravement malades, ce qui nécessite des tests supplémentaires sur des échantillons de liquide de LBA[144].

L'utilisation de tests respiratoires multiplex peut présenter des avantages cliniques, notamment la possibilité de réduire la dose d'antibiotiques si un ou plusieurs agents pathogènes viraux sont détectés, de diminuer le recours à des procédures de prélèvement d'échantillons invasives et de permettre de prendre des décisions éclairées concernant les mesures de lutte contre l'infection et les enquêtes sur les foyers d'infection en temps utile. Bien qu'un diagnostic clinique d'une infection respiratoire virale devrait suffire (car de nombreux agents pathogènes viraux ne nécessitent pas de thérapie spécifique), l'utilisation de ces tests peut être associée à un sentiment de "satisfaction et de clôture" pour les cliniciens traitants et leurs patients en fournissant un diagnostic microbiologique et peut permettre d'éviter d'autres examens, y compris l'envoi de tests. Les

panels respiratoires multiplex sont susceptibles de permettre de mieux définir l'épidémiologie de certains agents pathogènes.

Les tests multiplex peuvent permettre de diagnostiquer certaines infections qui ont souvent été omises en raison d'un manque de suspicion clinique ou de l'absence de tests de routine disponibles. Par exemple, une étude a rapporté que 75% des infections à *Mycoplasma pneumoniae* ont été détectées de manière inattendue par l'utilisation de la PCR multiplex[158].

Toutefois, il existe un potentiel d'excrétion prolongée de micro-organismes ou d'acide nucléique chez les patients immunodéprimés sans nécessairement provoquer de maladie clinique. Il est donc important que les résultats de laboratoire soient interprétés dans le contexte des résultats cliniques. En outre, l'éventail des agents pathogènes potentiels chez les hôtes immunodéprimés peut être plus large que ce qui est indiqué dans ces panels. Des directives d'utilisation individualisées pour des populations de patients spécifiques (par exemple, les enfants, les adultes, les patients immunodéprimés, les patients hospitalisés et les patients externes, qui ne sont pas tous mutuellement exclusifs) sont nécessaires pour une utilisation correcte de ces tests[144].

8. Perspective d'avenir : séquençage nouvelle génération pour étude en routine du microbiote respiratoire

Habituellement, la détection des agents pathogènes résistants se fait à l'aide de l'amplification des acides nucléiques par réaction en chaîne par polymérase et par séquençage de Sanger. L'un des défauts du séquençage traditionnel par la méthode de Sanger (est l'impossibilité de résoudre des mélanges microbiens (mélanges de séquences nucléotidiques)). Par ailleurs, cette technique de séquençage ne permet pas la détection des séquences minoritaires (par exemple

dérivées de microorganismes sous-représentés dans le microbiote). Par conséquent, un séquençage traditionnel, ne permet d'identifier qu'une infection mono microbienne dans un échantillon biologique habituellement stérile. [159].

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) est une méthode qui permet le séquençage à haut débit et massivement parallèle de milliers à milliards de fragments d'ADN, indépendamment et simultanément[160]. Au cours des cinq dernières années, les applications NGS sont passées des outils de recherche aux méthodes de diagnostic et sont de plus en plus courantes dans les laboratoires de microbiologie clinique.

Les trois principales applications du séquençage de nouvelle génération dans les laboratoires de microbiologie clinique sont les suivantes (**Figure 18**):

1. le séquençage du génome entier (WGS),
2. le séquençage ciblé de la prochaine génération (tNGS), et
3. le séquençage de la prochaine génération en métagénomique.

✚ **Le WGS** se banalise dans les laboratoires de santé publique, aidant à l'identification rapide et au suivi des foyers de maladies infectieuses ainsi qu'à la détection des résistances émergentes et à la surveillance[161].

✚ **Le tNGS** a été sous-utilisé en microbiologie clinique ; cependant, le développement de nouvelles méthodes d'enrichissement permettra la détection des pathogènes à grande échelle combinée à une sensibilité élevée. Le tNGS pourrait devenir un test plus accessible à l'avenir[162].

✚ **Le séquençage métagénomique** de la prochaine génération est devenu une méthode prometteuse de détection unique et universelle des agents pathogènes (c'est-à-dire des bactéries, des champignons, des parasites, des virus) pour le diagnostic des maladies infectieuses

effectué directement à partir d'échantillons cliniques. Les tests développés en laboratoire sont maintenant proposés comme tests facturables ; il est impératif de comprendre les limites de ces tests non standardisés et coûteux pour une utilisation appropriée des tests et une interprétation des résultats[160].

Au cours des 5 à 10 prochaines années, il est probable que de plus en plus de laboratoires de taille moyenne ou grande mettront en œuvre le séquençage de nouvelle génération, car le coût du séquençage continue de diminuer et les diagnostics et l'informatique sont de plus en plus automatisés et les délais d'exécution plus courts[163].

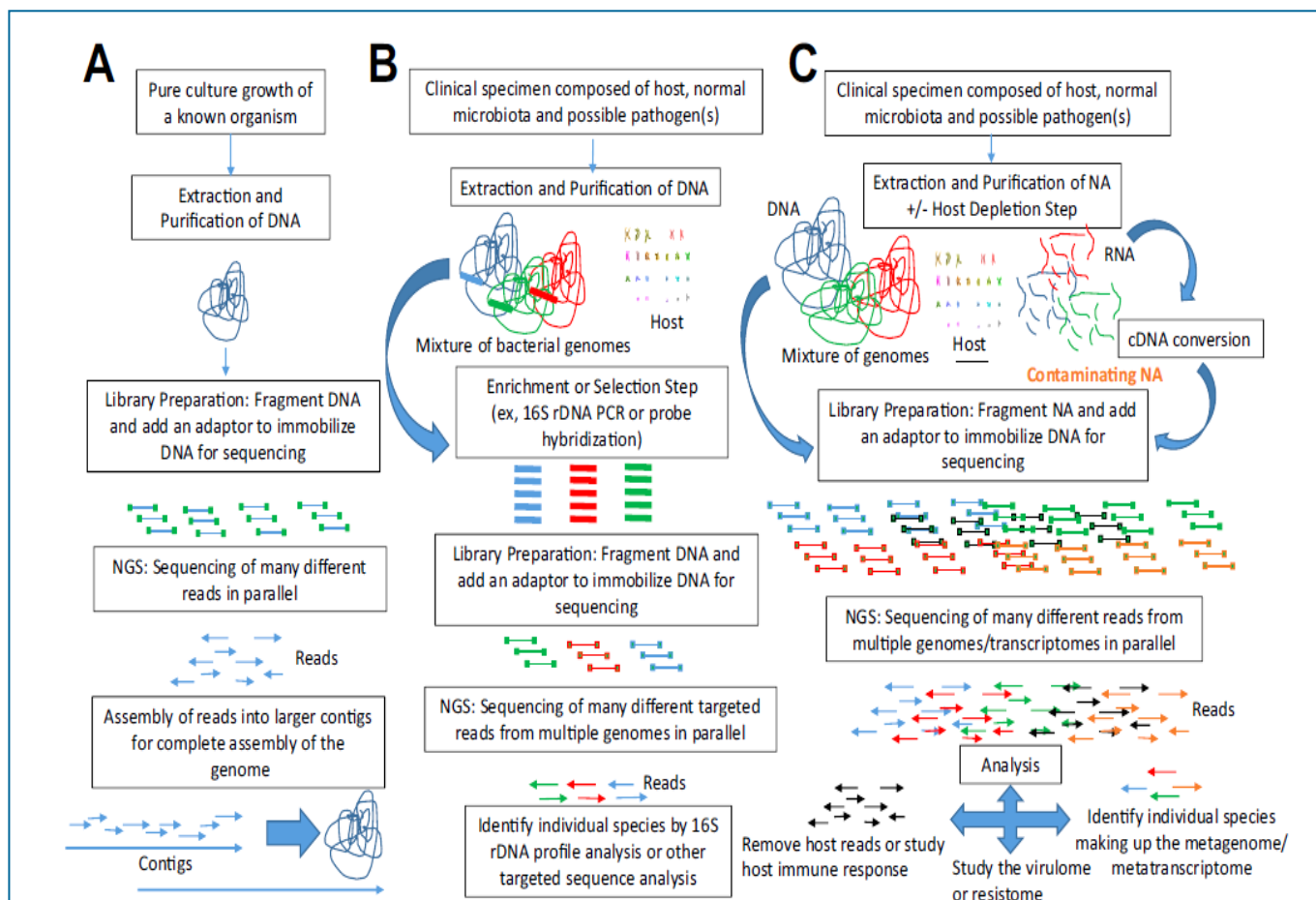


Figure 18: Les différentes applications des NGS dans les laboratoires de microbiologie clinique[163].

- (A) WGS d'un organisme pur issu d'une culture.
- (B) tNGS directement à partir d'un spécimen (exemple : ADNr 16S d'un spécimen clinique pour le profilage bactérien).
- (C) mNGS à partir d'un échantillon clinique.

La composition en acide nucléique (NA) des échantillons comprend la détection de l'hôte (noir), du microbiome et de l'agent pathogène (bleu, vert et rouge), et enfin, l'introduction par inadvertance d'un acide nucléique contaminant (orange). L'analyse des lectures implique généralement l'élimination de l'acide nucléique de l'hôte de l'AN microbien. Les lectures microbiennes sont analysées pour identifier la composition et l'abondance des organismes présents ou pour étudier le résistome ou le virulome. L'étude de l'ARN peut permettre une analyse basée sur le transcriptome pour identifier les organismes qui sont actifs sur le plan de la transcription.

X-3 RECOMMANDATIONS

D'après le Guide d'utilisation du laboratoire de microbiologie pour le diagnostic des maladies infectieuses : mise à jour 2018 par le Société américaine des maladies infectieuses et l'Américain Société pour la microbiologie[34], et en se reportant aux diverses directives de pratique rédigées ces dernières années par l'Infectious Diseases Society of America, l'American Thoracic Society et l'American Society for Microbiology, entre autres groupes de pratique clinique, qui décrivent les caractéristiques cliniques, les approches diagnostiques et les aspects de la prise en charge des patients atteints des IRABC.

Les tableaux ci-dessous résument certaines mises en garde importantes concernant l'obtention de spécimens pour le diagnostic des infections respiratoires. Points clés pour le diagnostic en laboratoire des infections des voies respiratoires inférieures :

- Les TAAN ont largement remplacé les tests rapides d'antigènes et la culture pour la détection des virus respiratoires.
- Il convient de contacter le laboratoire pour obtenir des instructions spécifiques avant de prélever des échantillons pour des agents pathogènes exigeants tels que *Bordetella pertussis*.
- Les crachats expectorés du premier matin sont toujours les meilleurs pour la culture bactérienne.
- Les hémocultures qui accompagnent les échantillons d'expectorations peuvent parfois être utiles, en particulier chez les patients à haut risque atteints de PAC.

- L'éventail des agents pathogènes provoquant des exacerbations de la maladie pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose s'est élargi, et des échantillons pour les cultures mycobactériennes et fongiques doivent être prélevés chez certains patients.
- La bronchoscopie avec lavage est l'échantillon diagnostique optimal en pédiatrie.

A. bronchites et EABPCO (tableau 16)

Agents étiologiques	Procédures de diagnostic	Prélèvements optimaux	Modalités et Temps de transport optimal
BRONCHIOLITE			
VIRUS^a			
<i>RSV</i> <i>Rhinovirus</i> <i>Adénovirus</i> <i>Coronavirus</i> <i>HMPV</i> <i>Enterovirus</i> <i>PIV</i> <i>Le virus de la grippe</i> <i>Bocavirus humain de type I</i>	TAAN ^b Tests de détection rapide d'antigènes ^c La culture des virus ^d	Aspiration ou lavage nasal, écouvillonnage ou aspiration du NP, lavage ou écouvillonnage de la gorge. Tampons ou aspirateurs NP, lavages nasaux. Tampons NP, aspirateurs NP, lavages nasaux, lavages de gorge ou écouvillons	VTM ou conteneur stérile (lavages, etc.), transport RT, < 2 h ou réfrigéré (2°C-8°C), 24-48 h VTM ou conteneur stérile (lavages, etc.) transport RT <2 h ou réfrigéré (2°C-8°C), 24-48 h
BRONCHITE AIGÜE			
BACTERIES			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	TAAN ^e Sérologie des IgG et IgM des <i>mycoplasmes</i> (EIA)	Prélèvement de gorge, écouvillon NP, aspiration NP 5 ml de sérum	Écouvillon NP, aspirer ou laver Dispositif de transport approprié, RT, 2 h Tube à caillot, RT, 2 h
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	TAAN ^e Sérologie des IgG et IgM de la <i>chlamydia</i> (MIF)	Prélèvement de NP 5 ml de sérum	Dispositif de transport approprié, RT, 2 h Tube à caillot, RT, 2 h
VIRUS			
<i>Virus de la grippe</i> <i>PIV</i> <i>RSV</i> <i>HMPV</i> <i>Coronavirus</i> <i>Adénovirus</i> <i>Rhinovirus</i>	TAAN ^b Tests de détection rapide d'antigènes ^c La culture des virus ^d	Aspiration ou lavage nasal, écouvillonnage ou aspiration du PN, lavage ou écouvillonnage de la gorge Aspiration ou lavage nasal, écouvillonnage ou aspiration du PN, lavage ou écouvillonnage de la gorge	VTM ou conteneur stérile (lavages, etc.), transport RT <2 h ou réfrigéré (2°C-8°C), 24-48 h VTM ou conteneur stérile (lavages, etc.), transport RT <2 h ou réfrigéré (2°C-8°C), 24-48 h
EXACERBATION AIGÜE DE LA BRONCHITE CHRONIQUE			
BACTERIES			
<i>Haemophilus influenzae</i> (non typable) <i>Moraxella catarrhalis</i>	Coloration de Gram Culture bactérienne aérobie	Crachats expectorés	Récipient stérile, RT, 2 h ou >2-24 h, 2°C-8°C
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Voir ci-dessus sous Bronchite aiguë	Voir <i>Chlamydia et Mycoplasma</i> ci-dessus	Voir ci-dessus
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Voir ci-dessus	Voir <i>Chlamydia et Mycoplasma</i> ci-dessus	Voir ci-dessus
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Coloration de Gram Culture bactérienne aérobie Antigène urinaire ^f	Premier échantillon d'urine de capture propre vidée	Récipient stérile, RT, 2 h
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Coloration de Gram Culture bactérienne aérobie	Crachats expectorés	Récipient stérile, RT, 2 h ou >2-24 h, 2°C-8°C
VIRUS			
<i>Rhinovirus</i> <i>Coronavirus</i> <i>PIV</i> (le plus souvent <i>PIV3</i>) <i>Le virus de la grippe</i> <i>RSV</i> <i>HMPV</i> <i>Adénovirus</i>	Tests de détection rapide d'antigènes ^b La culture des virus ^c TAAN ^d	Aspiration ou lavage nasal, écouvillon NP ou les aspirateurs, les lavages de gorge ou les écouvillons	VTM ou conteneur stérile (lavages, etc.), transport RT <2 h ou réfrigéré (2°C-8°C), 24-48 h
<i>Bordetella pertussis</i>			
	Culture de <i>Bordetella</i> sur gélose sélective Regan-Lowe ou Bordet-Gengou et TAAN	Tampons NP ; aspirateurs NP ; lavage nasal	Pour les NAAT, utilisez des écouvillons en polyester, rayonne, nylon-flocked ^g Pour la culture, utilisez un moyen de transport approprié, RT, ≤24 h

Tableau 16: Diagnostic en laboratoire de la bronchiolite, de la bronchite et de la coqueluche[34]

Abréviations : **EIA**, dosage immunoenzymatique ; **HMPV**, métapneumovirus humain ; **IgG**, immunoglobuline G ; **IgM**, immunoglobuline M ; **MIF**, coloration micro-immunofluorescente ; **TAAN**, test d'amplification des acides nucléiques ; **NP**, nasopharyngien ; **PIV**, virus parainfluenza ; **RSV**, virus respiratoire syncytial ; **RT**, température ambiante ; **VTM**, milieu de transport viral.

- a. Les virus sont énumérés par ordre de fréquence décroissante[164].
- b. Plusieurs plates-formes TAAN approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis sont actuellement disponibles et varient en ce qui concerne les exigences en matière d'échantillons approuvés et la gamme d'analytes détectés. Les lecteurs doivent vérifier auprès de leur laboratoire la disponibilité et les caractéristiques de performance, y compris certaines limitations.
- c. Les tests antigènes rapides pour la détection des virus respiratoires manquent de sensibilité et, selon le produit, de spécificité. Une récente méta-analyse des tests rapides de détection de l'antigène de la grippe a montré une sensibilité cumulée de 62,3 % et une spécificité cumulée de 98,2 % [165]. Ils doivent être considérés comme des tests de dépistage uniquement. Au minimum, un résultat négatif doit être vérifié par une autre méthode. La qualité des échantillons est essentielle pour optimiser ces tests.
- d. Le type d'échantillon dépend du virus recherché. En général, les prélèvements de gorge sont au moins souhaitables. Il faut veiller à préserver les cellules en utilisant le VTM ou en transportant les échantillons dans un récipient stérile sur de la glace humide dès que possible après le prélèvement.
- e. Il existe plusieurs tests approuvés par la FDA pour le moment. Deux essais sont des panels multiplex complets qui contiennent *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* dans le cadre d'un panel complet de syndromes respiratoires. Il existe un test singleplex pour *M. pneumoniae*. La disponibilité de ces tests dépend des laboratoires. Les cliniciens doivent vérifier auprès du laboratoire les sources d'échantillons validées, la collecte et le transport, les caractéristiques de performance et le délai d'exécution. En général, il faut éviter les écouvillons d'alginate de calcium et les mini-écouvillons à pointe pour les tests d'amplification des acides nucléiques.
- f. La sensibilité chez les patients non bactériémiques atteints de pneumonie à pneumocoques est de 52 % à 78 % ; la sensibilité dans les cas bactériémiques de pneumonie à pneumocoques est de 80 % à 86 % ; la spécificité chez les adultes est >90 %. Cependant, des études ont fait état d'un taux de faux positifs de 21 % à 54 % chez les enfants porteurs de NP et d'une absence de pneumonie et chez les adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive[166].
- g. Les tampons à pointe de coton ou d'alginate de calcium ne sont pas acceptables car ils contiennent des substances qui inhibent la réaction en chaîne de la polymérase.
- h. Le placage des spécimens au chevet du patient est idéal mais rarement effectué. Plusieurs types de milieux de transport sont acceptables. Ceux-ci comprennent la solution d'acide Casamino, le milieu de transport Amies, et le milieu de transport Regan- Lowe (Hardy Diagnostics[167]).

B. Pneumonie aigue communautaire (tableau 17)

Agents étiologiques	Procédures de diagnostic	Prélèvements optimaux	Modalités et Temps de transport optimal
BACTERIES			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Entérobactériacées <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Coloration de Gram Culture Antigène urinaire Coloration de Gram Culture	Crachats, échantillons bronchoscopiques Urine Crachats, échantillons bronchoscopiques	Récipient stérile, RT, 2 h ; >2-24 h, 4°C Récipient stérile, RT, 24 h ; >24 h-14 j, 2°C-8°C Récipient stérile, RT, 2 h ; >2-24 h, 4°C
<i>Legionella</i> spp	Antigène urinaire <i>L. pneumophila</i> séro groupe 1 Culture sélective sur BCYE	Urine Crachats induits, échantillons bronchoscopiques	Récipient stérile, RT, 24 h ; >24 h-14 j, 2°C-8°C Récipient stérile, RT, 2 h ; >2-24 h, 4°C
	TAAN ^b	Crachats induits, échantillons bronchoscopiques	Récipient stérile, RT, 2 h ; >2-24 h, 4°C
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	TAAN ^b	Ecouvillon de gorge, écouvillon NP, crachats, liquide LBA	Transport en milieu M4 ou autre milieu <i>spécifique aux mycoplasmes à la température ambiante</i> ou à 4 °C pendant 4 h ; ≥48 h, -70 °C Tube à caillot, RT, 24 h ; >24 h, 4°C
	Sérologie IgM, détection des anticorps IgG	Sérum	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	TAAN ^b	Prélèvement de NP, lavage de gorge, crachats, échantillons de bronches	Transport en M4 ou autre moyen de transport spécialisé à RT ou 4°C jusqu'à 48 h ; ≥48 h, -70°C Tube à caillot, RT, 24 h ; >24 h, 4°C
	Sérologie (MIF) titre d'anticorps IgM ; IgG sur des sérums appariés à 2 ou 3 semaines d'intervalle	Sérum	
Bactéries anaérobies mixtes (pneumonie par aspiration)	Coloration de Gram Culture aérobie et anaérobie	Bronchoscopie avec brosse à spécimen protégée Liquide pleural (si disponible)	Tube stérile avec 1 ml de solution saline ou de thioglycollate ; RT, 2 h ; >2-24 h Conteneur stérile, RT, sans moyen de transport ≤60 min ; Fiole de transport anaérobie, RT, 72 h
MYCOBACTERIES			
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> et NTM	Frottis de l'BAAR La culture de l'BAAR TAAN ^{c,d}	Expectorations ; expectoration induite ; Échantillons obtenus par bronchoscopie Aspirateurs gastriques en pédiatrie	Récipient stérile, RT, ≤2 h ; ≤24 h, 4°C

CHAMPIGNONS			
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Calcofluor-KOH ou autre tache fongique Culture fongique	Expectorations ; expectoration induite, échantillons obtenus par bronchoscopie ; tissu	Récipient stérile, RT, <2 h ; ≤24 h, 4°C
	Histologie	Tissu	Conteneur stérile, 4°C ; conteneur de formol, RT, 2-14 j.
	Tests d'antigènes	Sérum, LBA, urine, liquide pleural (si disponible)	Tube à caillot, RT, 2 j ; 2-14 j, 4°C
	Anticorps sériques (fixation du complément)	Sérum	Récipient stérile (urine), RT, 2 h ; >2-72 h, 4°C Tube à caillot, RT, 24 h ; 4°C, >24 h
<i>Coccidioides immitis/posadasii</i>	Calcofluor-KOH ou autre tache fongique Culture fongique	Expectorations ; expectoration induite, échantillons obtenus par bronchoscopie.	Récipient stérile, RT, <2 h ; ≤24 h, 4°C Conteneur stérile, 4°C ;
	Histologie	Tissu	conteneur de formol, RT, 2-14 j 4°C
	Anticorps sériques IgM (ID, LA, EIA) Anticorps IgG (fixation du complément, EIA)	Sérum	Tube à caillot, RT, 24 h ; >24 h, 4°C
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Calcofluor-KOH ou autre tache fongique Culture fongique	Expectorations ; expectoration induite, échantillons obtenus par bronchoscopie ; tissu	Récipient stérile, RT, <2 h ; ≤24 h, 4°C Conteneur stérile, 4°C ;
	Histologie	Tissu	conteneur de formol, RT, 2-14 j
	Tests d'antigènes	Sérum, LBA, urine, liquide pleural (si disponible)	Tube à caillot, RT, 2 j ; 2-14 j, 4°C
	Anticorps sériques (fixation du complément)	Sérum	Récipient stérile (urine), RT, 2 h ; >2-72 h, 4°C Tube à caillot, RT, 24 h ; 4°C, >24 h
VIRUS			
Virus Influenza A, B	Détection rapide de l'antigène IFD Culture virale TAAN ^c	Aspiration nasale, lavage nasal, écouvillonnage NP, lavage de gorge, écouvillonnage de gorge, Échantillons obtenus par bronchoscopie	Transport dans les milieux de transport viraux, RT <2 h ; 5 j, 4°C ; >5 j, -70°C
Adénovirus	IFD Culture virale TAAN ^c		
Virus parainfluenza 1-4	IFD Culture virale TAAN ^c		
Virus respiratoire syncytial	Détection rapide de l'antigène IFD Culture virale TAAN ^c		
Métapneumovirus humain	IFD TAAN ^c		
Coronavirus	TAAN ^c		
Rhinovirus	Culture virale TAAN ^c		
Enterovirus	Culture virale TAAN ^c		
PARASITES			
<i>Paragonimus westermani</i>	Examen microscopique direct du liquide pleural et des expectorations pour détecter les ovules caractéristiques	Liquide pleural Crachats	Récipient stérile, échantillons frais, 4°C, 60 min ; échantillons conservés, RT, >60 min-30 j

Tableau 17: Diagnostic en laboratoire de la pneumonie communautaire[34]

*Abréviations : **BAAR**, bacilles acido-résistants ; **LBA**, lavage bronchoalvéolaire ; **BCYE**, extrait de levure de charbon de bois tamponné ; **IFD**, test direct d'anticorps fluorescents ; **EIA**, dosage immunoenzymatique ; **ID**, immunodiffusion ; **IgG**, immunoglobuline G ; **IgM**, immunoglobuline M ; **KOH**, hydroxyde de potassium ; **LA**, agglutination du latex ; **MIF**, coloration micro-immunofluorescente ; **NAAT**, test d'amplification des acides nucléiques ; **NP**, nasopharyngien ; **NTM**, mycobactéries non tuberculeuses ; **RT**, température ambiante.*

- a. La sensibilité chez les patients non bactériémiques atteints de pneumonie à pneumocoques est de 52 % à 78 % ; la sensibilité dans les cas bactériémiques de pneumonie à pneumocoques est de 80 % à 86 % ; la spécificité chez les adultes est >90 %. Ne pas utiliser chez les enfants. Des études ont fait état d'un taux de faux positifs de 21 % à 54 % chez les enfants porteurs de NP et ne présentant aucun signe de pneumonie et chez les adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive [110], [166].*
- b. Il existe actuellement plusieurs tests approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Deux de ces tests sont des panels multiplex qui contiennent *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* dans le cadre d'un panel complet de syndromes respiratoires. Il existe un test singleplex pour *M. pneumoniae*. La disponibilité des tests dépend du laboratoire. Les cliniciens doivent vérifier auprès du laboratoire les sources d'échantillons validées, la collecte et le transport, les caractéristiques de performance et le délai d'exécution. En général, il faut éviter les écouvillons à l'alginate de calcium et les mini-écouvillons à pointe pour les TAAN.*
- c. Plusieurs plates-formes de TAAN autorisées par la FDA sont actuellement disponibles et varient en termes d'exigences d'échantillons approuvés et de gamme d'analytes détectés. Les lecteurs doivent vérifier auprès de leur laboratoire la disponibilité et les caractéristiques de performance, y compris certaines limitations.*
- d. La sensibilité des TAAN avec frottis négatif, culture positive n'est que de 50 à 80 %[168].*

X- 4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A. Bronchites Aiguës

L'évolution est spontanément favorable en quelques jours et ne justifie pas d'antibiothérapie chez le sujet sain. Une méta-analyse de 2017 reprenant les essais randomisés contrôlés ne retrouve que peu de bénéfice à l'antibiothérapie avec une pertinence clinique limitée (réduction de demi-journée de la durée de la toux et de la sensation d'être malade)[169]. Le traitement doit donc être symptomatique : antipyrétique et éventuellement antitussifs en cas de toux sèche insomniante ou émétisante. Les bénéfices de ces traitements ne sont toutefois pas étayés par la littérature[170].

À la suite d'une bronchite aiguë, la toux peut persister plusieurs semaines après la résolution de l'épisode aigu. Dans ces cas, une hyperréactivité bronchique transitoire peut être observée.

De même, un épisode de bronchite aiguë peut constituer un mode d'entrée dans une maladie pulmonaire chronique, justifiant la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires en cas de toux persistante plusieurs mois au décours de l'épisode aigu.

Cas particulier de la coqueluche

La coqueluche est une affection fréquente dans les populations non vaccinées. Celle-ci est donc recommandée chez le nourrisson avec des rappels actuellement prévus à l'âge de 6 ans, 11–13 ans et 25 ans en population générale. En milieu professionnel, elle est recommandée chez tout professionnel de santé et chez les professionnels chargés de la petite enfance, avec des rappels vaccinaux prévus aux âges de 25, 45 et 65 ans.

L'immunité, qu'elle ait été acquise par maladie naturelle ou par la vaccination, n'est pas permanente. La perte progressive d'immunité explique la grande variété de présentation de la maladie chez les adultes, allant de la forme classique décrite chez l'enfant non vacciné à une simple toux banale. La coqueluche de l'adulte est une maladie plus souvent méconnue dont le diagnostic doit être évoqué devant une toux aiguë inexplicée, persistant ou s'aggravant au-delà d'une semaine, surtout si elle s'accompagne d'une notion de contagion et qu'elle revêt les caractéristiques d'une toux coquelucheuse (recrudescence nocturne, émetisante et insomnante). Entre 12 et 32 % des cas de toux prolongée de l'adulte seraient ainsi en lien avec une coqueluche[171].

Le diagnostic de coqueluche peut être réalisé sur les sécrétions nasopharyngées avec identification de *Bordetella pertussis* en culture sur un milieu spécifique (Bordet-Gengou ou Regan Lowe) ou par PCR. La culture doit être entreprise uniquement dans les deux premières semaines de l'infection et n'est réalisée que dans certains laboratoires hospitaliers. À l'inverse, la PCR en temps réel constitue l'outil diagnostique le plus sensible et est pratiquée par de nombreux laboratoires dans les trois premières semaines de toux.

La sérologie n'a plus sa place dans la stratégie diagnostique de la coqueluche[172].

Le traitement antibiotique par macrolide est indiqué dans les trois premières semaines d'évolution et les deux molécules suivantes sont à privilégier : azithromycine et clarithromycine. Il permet de réduire rapidement la contagiosité mais son influence sur l'évolution de la maladie n'est pas démontrée[172].

B. Pneumopathies Aiguës Communautaires

1. Évaluation initiale et orientation des patients

Dès le diagnostic de PAC établi, une démarche basée sur l'évaluation de la gravité pour définir la modalité de prise en charge (ambulatoire, hospitalisation, réanimation) est recommandée. La gravité est appréciée sur l'association de facteurs cliniques, des comorbidités mais tient également compte des facteurs socioéconomiques permettant d'assurer un traitement optimal en ambulatoire (patient sans domicile, isolé, personne âgée peu autonome, incapable de gérer seule son traitement, etc.). Cette évaluation se trouve renforcée par le calcul de scores spécifiques aux PAC : *le score de Fine* (Pneumonia Severity Index : PSI) (**Tableau 18**), le *CURB65* et sa version simplifiée le *CRB65*, ainsi que les critères de l'Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS)[173], [174]. Ces scores sont décrits dans les **Tableaux 19**.

L'algorithme décisionnel proposé dans le cadre des recommandations françaises (2010) est présenté sur la **Figure 19**.

		Points
Facteurs démographiques		
Hommes		Âge en années
Femmes		Âge en années – 10
Vie en institution		+ 10
Comorbidités		
Néoplasie		+ 30
Hépatopathie		+ 20
Insuffisance cardiaque congestive		+ 10
Maladie cérébrovasculaire		+ 10
Maladie rénale		+ 10
Données de l'examen clinique		
Atteinte des fonctions supérieures		+ 20
Fréquence respiratoire > 30/min		+ 20
Tension artérielle systolique < 90 mmHg		+ 20
Température < 35 °C ou ≥ 40 °C		+ 15
Fréquence cardiaque > 125 bpm		+ 10
Données radiologiques et paracliniques		
pH artériel < 7,35		+ 30
Urée ≥ 11 mmol/l		+ 20
Natrémie < 130 mmol/l		+ 20
Glycémie ≥ 14 mmol/l		+ 10
Hématocrite < 30 %		+ 10
PaO ₂ < 60 mmHg		+ 10
Épanchement pleural		+ 10
Résultats		
Classe	Probabilité de décès à j30	Conduite à tenir
I (adulte < 50 ans sans comorbidité ni signe de gravité)	< 0,1 %	Traitement ambulatoire
II (≤ 70 points)	0,6 à 0,7 %	Traitement ambulatoire
III (71–90 points)	0,9 à 2,8 %	Ambulatoire ou hospitalisation courte
IV (91–130 points)	8,2 à 9,3 %	Hospitalisation
V (> 130 points)	37 à 31 %	Hospitalisation

PaO₂ : pression partielle de l'oxygène.

Tableau 18: Score de Fine (Pneumonia Severity Index [PSI])[175]–[177]

CURB65		
	<i>Confusion</i>	Confusion
	<i>Urea</i>	Urée > 7 mmol/l
	<i>Respiratory rate</i>	Fréquence respiratoire ≥ 30/min
	<i>Blood pressure</i>	TA systolique < 90 mmHg Ou TA diastolique ≤ 60 mmHg
	65	Âge ≥ 65 ans
Interprétation		
Nombre de critères	Probabilité de décès à j30	Conduite à tenir
0	0 %	Traitement ambulatoire
1	1,1 %	
2	7,6 %	Évaluation hospitalière ± hospitalisation courte
3	21 %	Hospitalisation
4	41,9 %	
5	60 %	
CRB65		
	<i>Confusion</i>	Confusion
	<i>Respiratory rate</i>	Fréquence respiratoire ≥ 30/min
	<i>Blood pressure</i>	TA systolique < 90 mmHg Ou TA diastolique ≤ 60 mmHg
	65	Âge ≥ 65 ans
Interprétation		
Nombre de critères	Probabilité de décès à j30	Conduite à tenir
0	0 %	Traitement ambulatoire
1	4,1 %	Évaluation hospitalière ± hospitalisation courte
2	18,7 %	
3	43,5 %	Hospitalisation
4	54,6 %	
Critères IDSA/ATS		
<i>Critères majeurs</i>		
Ventilation mécanique invasive	Choc septique nécessitant des amines vasopressives	
<i>Critères mineurs</i>		
Infiltrats multilobaires	Hypothermie < 36 °C	
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 250	Hypotension nécessitant un remplissage agressif	
Urée ≥ 20 mg/dl (7,1 mmol/l)	Fréquence respiratoire ≥ 30/min	
Leucopénie < 4000/mm ³	Confusion / désorientation	
Thrombopénie < 100 000/mm ³		
<i>Conduite à tenir</i>		
Si présence de 1 critère majeur ou 3 critères mineurs	Indication à une hospitalisation en réanimation	

TA : tension artérielle ; PaO₂ : pression partielle de l'oxygène ; FiO₂ : fraction inspirée en oxygène.

Tableau 19: Score CURB65, CRB65 et critères de l'Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS).[178]

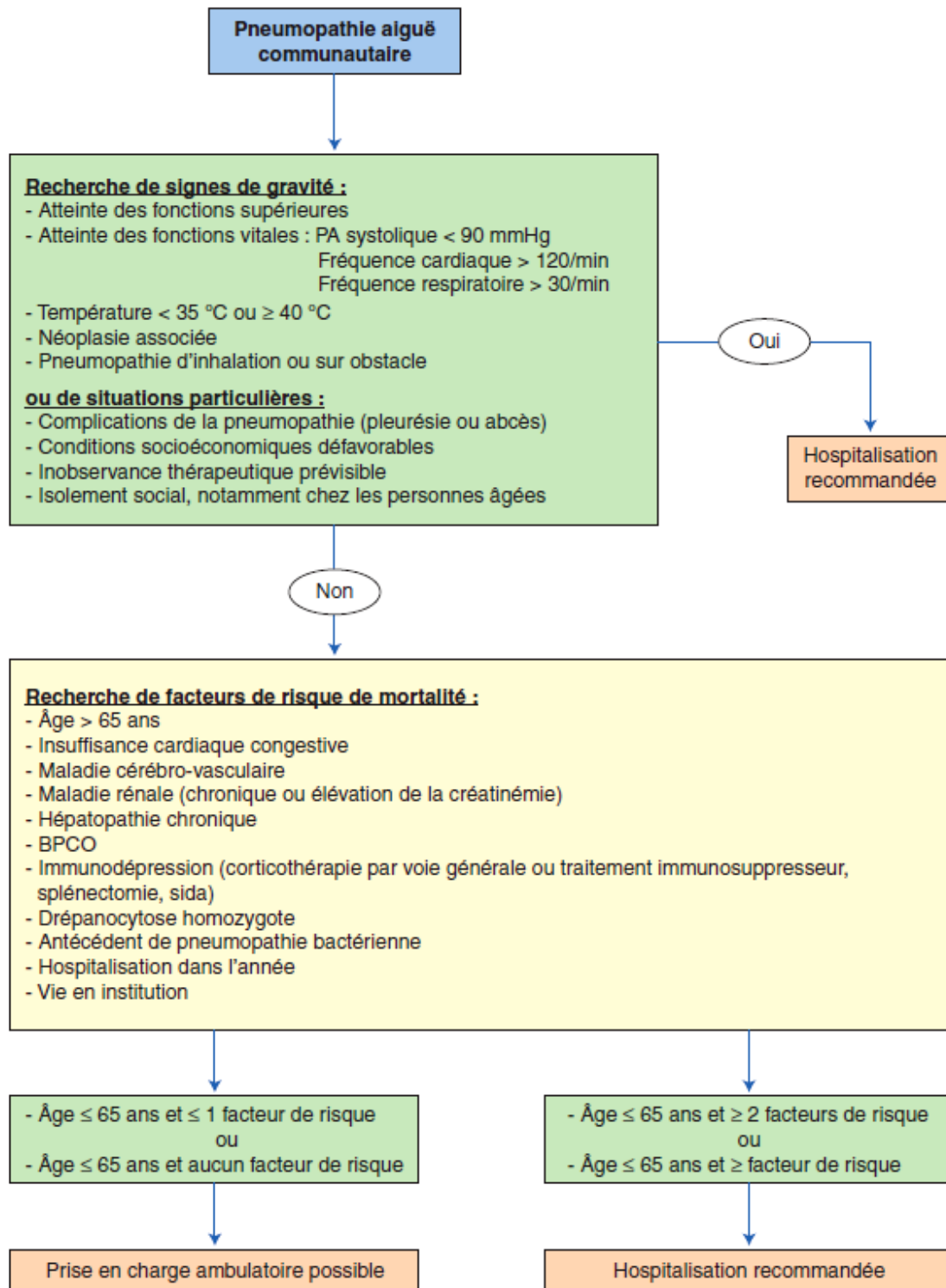


Figure 19: Critères d'hospitalisation dans la prise en charge des pneumopathies aiguës communautaires selon les recommandations françaises 2010 [179]

2. Stratégie de réalisation des tests microbiologiques

La stratégie de réalisation des tests microbiologiques, recommandée en fonction de la sévérité de la PAC, est explicitée dans la **Figure 20** [180], [181].

La réalisation d'une bronchoscopie souple pour l'obtention de prélèvements respiratoires profonds (aspiration bronchique, brossage distal protégé, lavage bronchoalvéolaire [LBA]) est indiquée en cas de PAC non résolutive, ou chez les patients intubés, ou chez certains patients sévères non intubés lorsque l'hématose le permet et que la documentation est susceptible d'impacter la décision thérapeutique[173]. Les seuils de positivité considérés pour définir une infection sont de 10^3 UFC/ml pour la brosse, 10^4 UFC/ml pour le LBA et 10^5 UFC/ml pour l'aspiration bronchique[182].

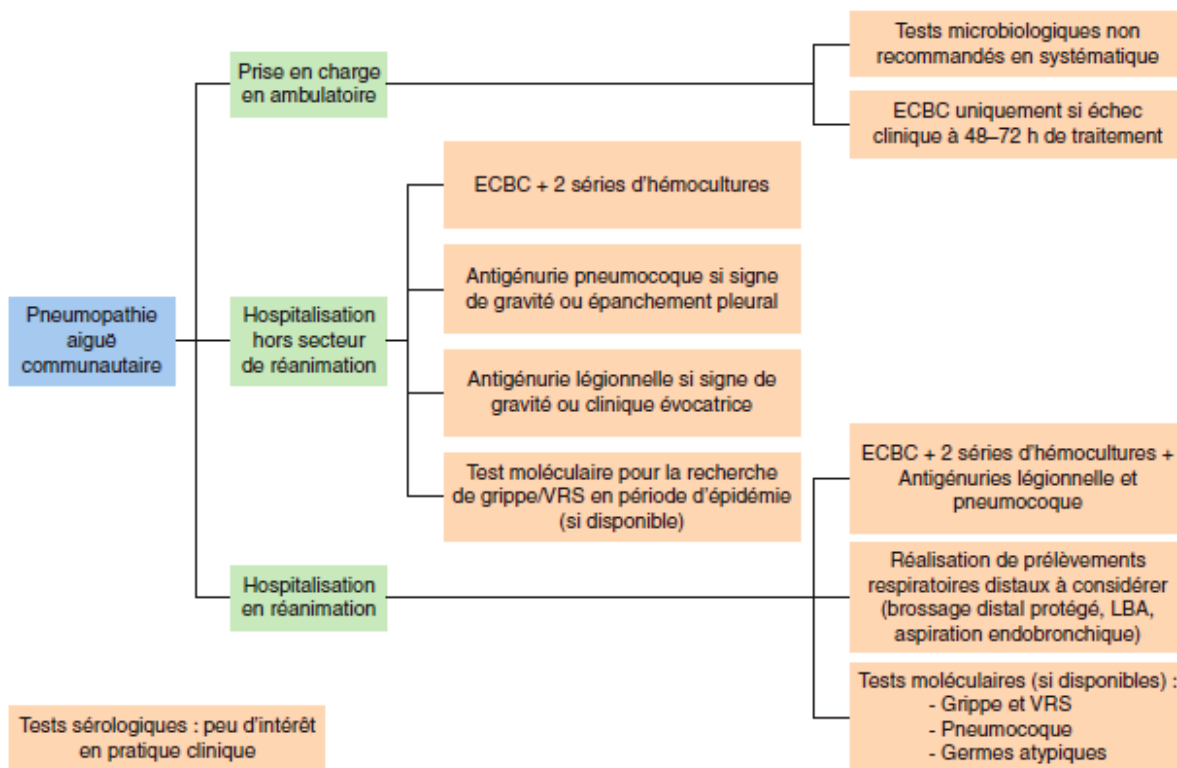


Figure 20. Stratégie de réalisation des tests pour le diagnostic microbiologique des pneumopathies aiguës communautaires[178]

3. Choix de l'antibiothérapie :[181]

L'antibiothérapie des PAC est probabiliste ; elle doit être instaurée dès le diagnostic porté, idéalement dans les 4 heures. Son efficacité doit être évaluée impérativement après 48–72 heures de traitement. Elle doit tenir compte des pathogènes les plus fréquemment impliqués, à savoir *Streptococcus pneumoniae* et les bactéries atypiques à développement intracellulaire (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Legionella pneumophila*), et de la gravité qui peut leur être associée. La voie orale doit être préférée autant que possible. En raison de la fréquence et de la gravité potentielle des infections à pneumocoques, *Streptococcus pneumoniae* doit toujours être pris en compte en priorité. En ambulatoire, l'examen microbiologique n'est pas indispensable. En cas d'hospitalisation, l'analyse microbiologique peut aider au diagnostic étiologique et ne dispense pas de la mise en place d'un traitement probabiliste en attente des résultats[183].

Les différentes stratégies thérapeutiques des pneumonies communautaires sont décrites dans les **tableaux 20 à 22**.

La durée de traitement est de 7 jours quelle que soit sa gravité[184].

En cas de contexte grippal, chez les sujets sains sans signe de gravité, l'amoxicilline/acide clavulanique remplace l'amoxicilline en 1er choix. En seconde intention, on trouve la pristinamycine ou la télichromycine.

En matière de prévention des pneumonies à pneumocoque, la vaccina anti pneumocoque est recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans, particulièrement ceux vivants en institution, les splénectomisés, les drépanocytaires homozygotes, en cas de syndrome néphrotique et chez les insuffisants respiratoires. Un bénéfice synergique des vaccinations grippale et pneumococcique a été établi[185].

Situations	Premier choix	Échec à 48 heures
Sujets sains sans signe de gravité Suspicion de pneumocoque	Amoxicilline 1 g × 3/j, 7 jours	Macrolide ou lévofloxacine ¹ 500 mg × 1/j ou pristinamycine 1 g × 3/j ou télichromycine ² 800 mg × 1/j Hospitalisation si 2 ^e échec
Doute entre pneumocoque et bactéries atypiques	Amoxicilline 1 g × 3/j, 7 jours	Macrolide ou lévofloxacine ¹ 500 mg × 1/j ou pristinamycine 1 g × 3/j ou télichromycine ² 800 mg × 1/j Hospitalisation si 2 ^e échec
	ou pristinamycine 1 g × 3/j ou télichromycine ² 800 mg × 1/j	Hospitalisation/réévaluation diagnostique et thérapeutique
Suspicion de bactéries atypiques	Macrolide	Amoxicilline ou lévofloxacine ¹ 500 mg × 1/j ou pristinamycine 1 g × 3/j ou télichromycine ² 800 mg × 1/j Hospitalisation si 2 ^e échec
Sujets avec comorbidité(s) ou sujet âgé ambulatoire sans signe de gravité	Amoxicilline – acide clavulanique 1 g × 3/j, 10 jours Ou lévofloxacine ¹ 500 mg × 1/j Ou ceftriaxone IV, IM, 1–2 g × 1/j	Hospitalisation

1. Ne doit pas être prescrite si le malade a reçu une fluoroquinolone dans les 3 mois précédents quelle qu'en soit l'indication.
2. Utilisable si les autres antibiotiques proposés ne peuvent être prescrits.

Tableau 20: Antibiothérapie des pneumonies aiguës communautaires de l'adulte en ambulatoire.[185]

Situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{re} intention	Alternative
Pneumonies hors contexte grippal			
Sujets jeunes sans comorbidité	Pneumocoque <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>	Amoxicilline PO ou IV 1 g × 3/j ou pristinamycine PO 1 g × 3/j ou télichromycine PO* 800 mg × 1/j	Si échec bêta-lactamine à 48-72 heures : ajouter un macrolide ou substituer par télichromycine* 800 mg × 1/j ou pristinamycine PO 1 g × 3/j
Sujets âgés sans comorbidité Sujets avec comorbidités	Pneumocoque <i>H. influenzae</i> Entérobactéries <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Amoxicilline-acide clavulanique PO, IV 1 g × 3/j ou céfotaxime IV 1 à 2 g × 3/j ou ceftriaxone IV, IM 1 à 2 g × 1/j	Si échec bêta-lactamine à 48–72 heures : ajouter un macrolide ou substituer par lévofloxacine PO 500 mg × 1/j
Pneumonies avec contexte grippal			
Sujets jeunes	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	Amoxicilline-acide clavulanique PO, IV 1 g × 3/j	Pristinamycine PO 1 g × 3/j Télichromycine* 800 mg × 1/j
Sujets âgés ou comorbidités	<i>Streptococcus pyogenes A</i>	Amoxicilline-acide clavulanique PO, IV 1 g × 3/j ou céfotaxime IV 1–2 g × 3/j ou ceftriaxone IV, IM 1–2 g × 1/j	Lévofloxacine PO 500 mg × 1/j

* Télichromycine uniquement si risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (patients ayant reçu plusieurs cures d'antibiotiques) et de pneumocoques résistants aux macrolides et si aucune autre molécule ne peut être utilisée.

Tableau 21: Antibiothérapie des pneumonies aiguës communautaires non graves hospitalisées[185].

Situations	Principaux germes cibles	Antibiothérapie de 1 ^{re} intention	Alternative
Pneumonies hors contexte grippal			
Sujets jeunes sans comorbidité Sujets âgés avec ou sans comorbidité	Pneumocoques intracellulaires Suspicion de pyocyanique	Céfotaxime IV 1–2 g × 3/j ou ceftriaxone IV, IM, SC 1–2 g/j + macrolides IV Pipéracilline-tazobactam IV 4 g × 3/j + amikacine IV 15–30 mg/kg/j ou tobramycine IV 3–8 mg/kg/j + macrolide IV ou lévofloxacine IV*	Céfotaxime IV 1–2 g × 3/j ou ceftriaxone IV, IM, SC 1–2 g/j + lévofloxacine IV* 500 mg × 1/j Ceftazidime IV 2 g × 2/j ou imipénem IV 1 g × 3/j + amikacine IV 15–30 mg/kg/j (< 5 jours) ou tobramycine 3–8 mg/kg/j (< 5 jours) + macrolide IV ou lévofloxacine IV*
Pneumonies avec contexte grippal			
Cas général	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>Streptococcus pyogenes A</i>	Céfotaxime IV 1 à 2 g × 3/j ± macrolide IV	Céfotaxime IV 1 g × 3/j ± lévofloxacine IV* 500 mg × 1/j
Pneumonie gravissime, pneumonie nécrosante	<i>S. aureus</i> sécréteur de la leucocidine de Panton Valentine	Céfotaxime IV 2 g × 3/j + glycopeptide + clindamycine 600 mg × 3/j ou rifampicine 20 mg/kg/j	Céfotaxime IV 2 g × 3/j + linézolide IV 600 mg × 2/j

* Les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, qu'elle qu'en soit l'indication, depuis moins de 3 mois.

Tableau 22: Antibiothérapie des pneumonies communautaires graves (unité de soins intensifs, réanimation)[185].

C. Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive (EABPCO)

1. Définition de la gravité et critères d'hospitalisation

En pratique clinique, la gravité est appréciée sur les caractéristiques de la maladie à l'état de base, la sévérité des signes cliniques, les comorbidités et la fréquence des exacerbations.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de score prédictif de mortalité et/ou d'évolution défavorable suffisamment validé pour être utilisé en pratique clinique. Le choix d'hospitaliser ou non un patient repose donc sur la présence de différents critères retenus dans les consensus internationaux et qu'il convient d'intégrer dans une démarche clinique globale (**Tableau 21**).

Critère
<i>Terrain</i>
Âge > 70 ans
Patient isolé socialement
État général
Niveau d'activité
Sévérité de la BPCO sous-jacente
Exacerbations fréquentes
Arythmie récente
Oxygénothérapie de longue durée
ATCD IOT pour IRA
<i>Comorbidités</i>
AOMI
Pontage coronarien
Échec premier traitement
<i>Clinique</i>
SpO ₂ < 90 %
<i>Flapping</i>
Fréquence cardiaque > 110/min
Cyanose
OMI
Trop mal pour un simple test de marche de 3 min après 1 ^{er} traitement au SAU
Incertitude diagnostique
<i>Anomalies biologiques ou radiologiques</i>
Anomalies radiologiques
pH
PaO ₂
Anomalies aiguës à l'ECG
Anémie (Hb < 10 g/dL)
Insuffisance rénale : urée > 12 mmol/L
CO ₂ sérique > 35 mmol/L
EABPCO : exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; Hb : hémoglobine ; IOT : intubation oro-trachéale ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë ; OMI : œdème des membres inférieurs ; ECG : électrocardiogramme.

Tableau 23 Critères d'hospitalisation des patients avec EABPCO (niveau de preuve « Accord d'experts »).[186]

2. Investigations complémentaires

La réalisation d'un ECBC sera discutée dans les cas suivants : portage bactérien chronique (*P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, *Acromobacter*, etc.), exacerbation sévère ou répétée, échec d'une antibiothérapie de première ligne ou immunodépression.

En ambulatoire, la radiographie de thorax sera uniquement réalisée en cas d'incertitude diagnostique. Elle sera cependant proposée systématiquement pour les formes plus sévères nécessitant une hospitalisation afin d'éliminer les diagnostics différentiels.

En l'état actuel, les performances de la CRP et de la PCT sont insuffisantes pour guider la décision de traitement ou l'orientation des patients présentant une EABPCO

3. Antibiothérapie des EABPCO d'origine infectieuse.

L'indication d'une antibiothérapie est essentiellement guidée par la purulence de l'expectoration, la gravité de la BPCO sous jacente et de l'épisode aigu. L'algorithme proposé par la Société de pneumologie de langue française (SPLF) en 2017 est repris en **Figure 21** [186].

Par ailleurs, le choix de l'antibiothérapie doit tenir compte de la présence de facteurs de risque pour une infection à *P. aeruginosa* ou à une entérobactérie ainsi que des antécédents d'antibiothérapie au cours des trois précédents mois. Une infection à *P. aeruginosa* est plus fréquente en cas d'hospitalisation récente, d'utilisation récente (< 3 mois) ou fréquente d'antibiothérapies (> 4/an), de BPCO sévère (volume expiratoire maximal seconde [VEMS] < 30 %) ou d'utilisation de corticothérapie systémique (> 10 mg d'équivalent prednisone par jour au cours des 2 dernières semaines)[180].

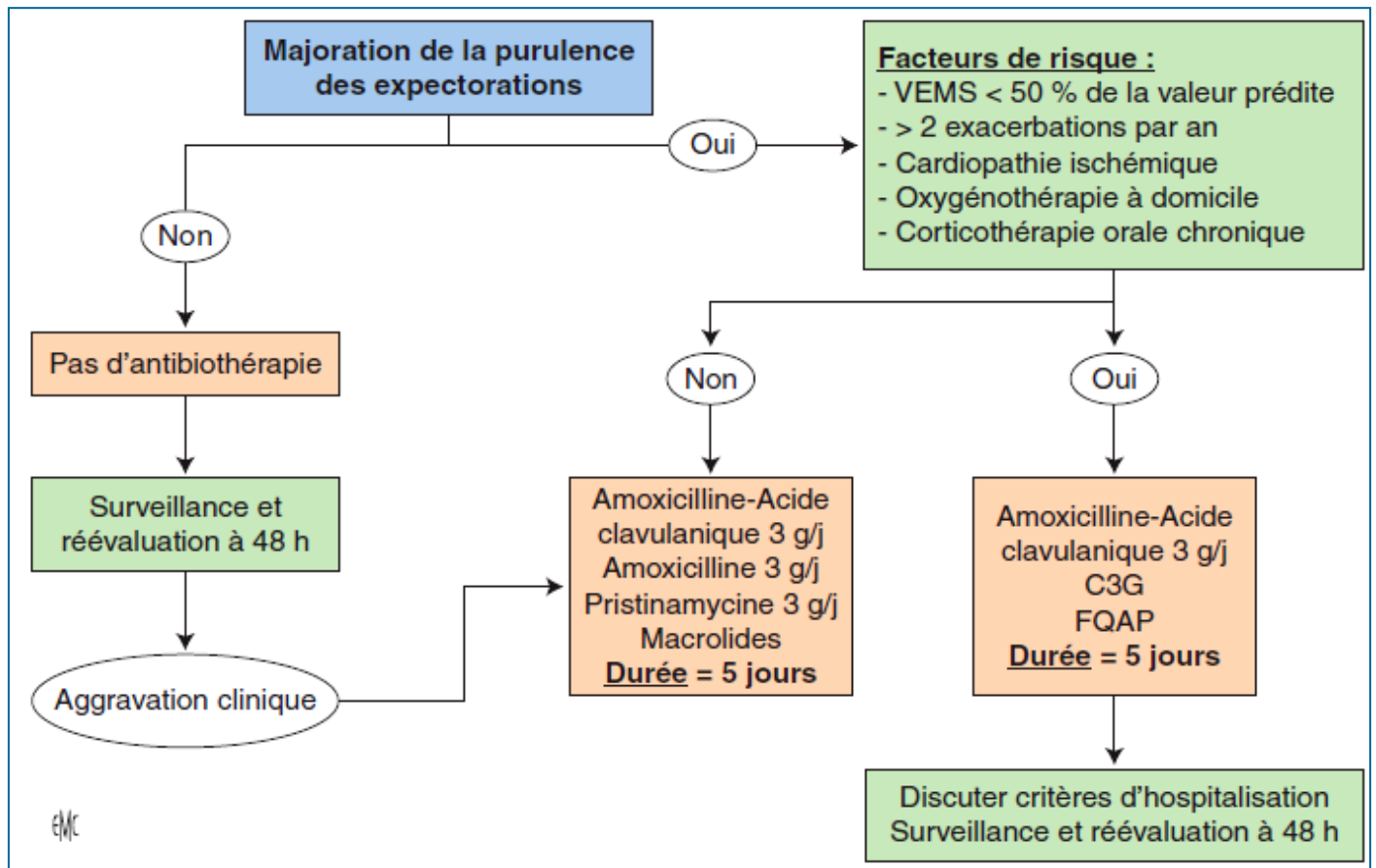


Figure 21. Antibiothérapie probabiliste des exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) 2017. [178]

C3G : céphalosporine de troisième génération ; FQAP : fluoroquinolone antipneumococcique ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

D. Stratégie préventive

1. Vaccination antigrippale

Le vaccin antigrippal est un vaccin polyvalent préparé à partir des souches virales supposées être les plus fréquemment en cause lors de l'épidémie de l'année à venir (3 souches jusqu'en 2019 et 4 souches en 2020).

De larges études de cohortes de patients âgés ont montré l'efficacité du vaccin en termes de prévention des hospitalisations pour grippe ou pneumonie. Ces résultats vont dans le sens d'une vaccination annuelle des populations à risque incluant, outre les personnes de plus de 65 ans, les patients présentant une pathologie respiratoire chronique [187]

2. Vaccination antipneumococcique

Actuellement, deux types de vaccins ciblant les sérotypes responsables d'infection invasive à pneumocoque sont disponibles : un vaccin polysaccharidique à 23 valences (VPP23) et un vaccin conjugué à 13 valences (VPC13). Ce dernier, associé à une meilleure réponse immune, était initialement destiné aux jeunes enfants. Plus récemment, l'indication a été élargie aux personnes à risque d'infection invasive à pneumocoque incluant les patients présentant une pathologie respiratoire chronique. Le schéma vaccinal est le suivant : vaccin VPC13 suivi d'une revaccination par VPP23 avec un délai minimal de huit semaines. Par la suite, une revaccination tous les cinq ans par VPP23 est recommandée[188].



Conclusion

XI. CONCLUSION

Les infections respiratoires basses forment un groupe hétérogène constitué des bronchites aiguës, des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) d'origine infectieuse et des pneumopathies aiguës communautaires (PAC). Elles sont dues à des pathogènes qui diffèrent suivant les âges de la vie. La Gravité et pronostic de ces affections sont très divers selon l'agent causal et le terrain sur lequel elles surviennent. La documentation de la pneumonie aiguë hospitalisée est essentiellement basée sur l'analyse des prélèvements respiratoires non invasifs (ECBC ou aspiration endotrachéale / Prélèvements distaux protégés pour les patients de réanimation), tandis que les prélèvements invasifs (brossage télescopique ou LBA) doivent être réservés en deuxième lieu pour les PAC hospitalisées en réanimation. Les techniques mises en œuvre au laboratoire sur ces prélèvements restent classiques. Jusqu'à présent, seule la culture peut préciser le profil de sensibilité aux antibiotiques des agents pathogènes. L'avènement des techniques de biologie moléculaire va révolutionner la prise en charge des IRB. L'avenir à court terme sera marqué par le recours à l'approche syndromique par des panels moléculaires multiplex capables de détecter de nombreux microorganismes en quelques heures et déterminer leurs profils de résistance aux antibiotiques.

Dans quelques années suivra l'ère du séquençage nucléotidique à haut débit, qui changera complètement le domaine du diagnostic microbiologique et ouvrira la voie à la flore respiratoire des patients. Suivra, dans quelques années, l'ère du séquençage nucléotidique à haut débit qui révolutionnera le domaine du diagnostic microbiologique en donnant accès au microbiote respiratoire du patient



Résumés

RESUME

Titre . APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUES BASSES COMMUNAUTAIRES

Auteur EOM : LAKSSIR IKHLASS

Mots clés : infection respiratoire, bactériologie conventionnelle, biologie moléculaire.

Les infections respiratoires basses (IRABC) constituent un problème de santé publique en raison de leur fréquence et de leur gravité potentielle. On distingue trois entités cliniques : les pneumopathies aiguës communautaires (PAC), les bronchites aiguës d'évolution spontanément favorable et les exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive (EABPCO). Certains caractères cliniques communs (toux, expectoration, dyspnée) rendent leur distinction parfois difficile. Aucun outil microbiologique n'est 100 % sensible ni 100 % spécifique et malgré les investigations, plus de 30 % des pneumopathies restent sans étiologie identifiée. Si aucun prélèvement n'est indiqué pour les patients traités en ambulatoire, les prélèvements respiratoires non invasifs sont à privilégier pour les pneumopathies aiguës hospitalisées, tandis que les prélèvements invasifs sont indiqués en seconde ligne pour les pneumopathies aiguës communautaires en réanimation. La culture microbiologique garde une place importante, à condition que le malade soit prélevé avant instauration de l'antibiothérapie. Certains contextes peuvent justifier le recours aux hémocultures, à la recherche d'antigènes urinaires ou aux sérologies. Le développement récent de diagnostics moléculaires, particulièrement les panels moléculaires multiplex, capables de détecter de nombreux micro-organismes en quelques heures, a révolutionné la microbiologie clinique. Le séquençage nucléotidique haut débit révolutionnera bientôt le diagnostic microbiologique, en pneumologie comme dans les autres domaines de l'infectiologie. Permettant ainsi le passage d'une prise en charge empirique basée sur l'épidémiologie, à une prise en charge ciblée sur le pathogène et son profil de résistance.

ABSTRACT

CONTRIBUTION OF MOLECULAR BIOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF COMMUNITY-ACQUIRED LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Auteur EOM : LAKSSIR IKHLASS

Key words: respiratory infection, conventional bacteriology, molecular biology.

Low Respiratory Infections are a public health problem because of their frequency and potential severity. There are three clinical entities: acute community-acquired pneumopathies (CAP), acute bronchitis of spontaneous favourable evolution and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) . Some common clinical features (cough, expectoration, dyspnea) sometimes make them difficult to distinguish. No microbiological tool is 100% sensitive or 100% specific and despite investigations, more than 30% of pneumopathies remain without an identified etiology. If no sampling is indicated for patients treated on an outpatient basis, non-invasive respiratory sampling is to be preferred for acute inpatient pneumopathies, while invasive sampling is indicated as a second line of treatment for acute community pneumopathies in intensive care units. Microbiological culture is still important, provided that the patient is sampled before antibiotic therapy is started. Certain contexts may justify the use of blood cultures, urinary antigen testing or serology. The recent development of molecular diagnostics, particularly multiplex molecular panels, capable of detecting numerous micro-organisms in a few hours, has revolutionised clinical microbiology. High-throughput nucleotide sequencing will soon revolutionise microbiological diagnosis, in pneumology as in other fields of infectiology. This will enable a shift from empirical management based on epidemiology to management targeted on the pathogen and its resistance profile.

ملخص

العنوان: مساهمة البيولوجيا الجزيئية في تشخيص التهابات الجهاز التنفسي المنخفضة

الحادة في المجتمع

من طرف : لقصير إخلص

الكلمات الأساسية : عدوى الجهاز التنفسي ، علم الجراثيم التقليدي، البيولوجيا الجزيئية.

تعد التهابات الجهاز التنفسي السفلي مصدر قلق للصحة العامة بسبب تواترها وشدتها المحتملة. هناك ثلاثة كيانات سريرية: الالتهاب الرئوي الحاد المكتسب من المجتمع و التهاب الشعب الهوائية الحاد مع نتائج إيجابية عفوية والتفاحم الحاد لمرض الانسداد الرئوي المزمن . بعض الخصائص السريرية الشائعة (السعال ، البلغم ، ضيق التنفس) تجعل أحياناً من الصعب تمييزها .لا توجد أداة ميكروبيولوجية حساسة بنسبة 100 % أو محددة بنسبة 100 % ، وعلى الرغم من التحقيقات ، فإن أكثر من 30 % من اعتلالات الرئة تبقى بدون مسببات مسببات محددة .إذا لم تتم الإشارة إلى أي عينة للمرضى الذين عولجوا في العيادة الخارجية ، فيفضل استخدام عينات الجهاز التنفسي غير الغازية في حالات الاعتلال الرئوي الحاد في المستشفى ، بينما العينات الغازية موضحة في السطر الثاني لمرض الرئة الحاد في المجتمع في العناية المركزة .تحتفظ الثقافة الميكروبيولوجية بمكانة مهمة ، بشرط أن يتم أخذ عينات من المريض قبل بدء العلاج بالمضادات الحيوية .قد تبرر سياقات معينة استخدام مزارع الدم أو البحث عن مستضدات المسالك البولية أو الأمصال .أحدث التطور الأخير في التشخيص الجزيئي ، وخاصة الألواح الجزيئية متعددة الإرسال ، القدرة على اكتشاف العديد من الكائنات الحية الدقيقة في غضون ساعات ، ثورة في علم الأحياء الدقيقة السريرية .سيحدث تسلسل النوكليوتيدات عالي الإنتاجية ثورة في التشخيص الميكروبيولوجي قريباً ، في طب الرئة كما هو الحال في مجالات الأمراض المعدية الأخرى .وبالتالي السماح بالانتقال من العلاج التجريبي القائم على علم الأوبئة إلى العلاج الذي يستهدف العامل الممرض ومقاومته..



Bibliographie

- [1] **Q. Philippot, A. Dinh, et G. Voiriot**, « Antibiothérapie courte au cours de la pneumonie aiguë communautaire : revue de la littérature et perspectives », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 37, n° 1, p. 26- 33, janv. 2020, doi: 10.1016/j.rmr.2019.10.006.
- [2] **T. Welte, A. Torres, et D. Nathwani**, « Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe », *Thorax*, vol. 67, n° 1, p. 71- 79, janv. 2012, doi: 10.1136/thx.2009.129502.
- [3] **H. Wang et al.**, « Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 », *The Lancet*, vol. 388, n° 10053, p. 1459- 1544, oct. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
- [4] **M. Woodhead et al.**, « Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Summary », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 17, p. 1- 24, nov. 2011, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x.
- [5] **R. Bitterman, K. Hussein, L. Leibovici, Y. Carmeli, et M. Paul**, « Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 22, n° 6, p. 561.e7-561.e19, juin 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.026.
- [6] **E. Prina, O. T. Ranzani, et A. Torres**, « Community-acquired pneumonia », *The Lancet*, vol. 386, n° 9998, p. 1097- 1108, sept. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4.
- [7] **K. Marquet, A. Liesenborgs, J. Bergs, A. Vleugels, et N. Claes**, « Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis », *Crit. Care*, vol. 19, n° 1, p. 63, févr. 2015, doi: 10.1186/s13054-015-0795-y.
- [8] **R. Ferrer et al.**, « Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program », *Crit. Care Med.*, vol. 42, n° 8, p. 1749- 1755, août 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000330.

- [9] **C. Girault et C. Godet**, « Pathologies respiratoires infectieuses : des concepts à la pratique ! », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 34, n° 6, p. 594- 597, juin 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2017.04.003.
- [10] **C. Bertholom**, « Diagnostic des infections respiratoires par approche syndromique », *Option/Bio*, vol. 28, n° 555, p. 20- 22, 2017, doi: 10.1016/S0992-5945(17)30023-5.
- [11] « Item_151_INFECTIIONS_RESPIRATOIRES_2018.pdf ». Consulté le: oct. 05, 2020. [En ligne]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/Item_151_INFECTIIONS_RESPIRATOIRES_2018.pdf.
- [12] **C. Chidiac**, « Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 41, n° 5, p. 221- 228, mai 2011, doi: 10.1016/j.medmal.2010.10.001.
- [13] **E. Masson**, « Infections respiratoires basses de l'adulte », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/286210/infections-respiratoires-basses-de-l-adulte> (consulté le oct. 05, 2020).
- [14] National Clinical Guideline Centre (UK), *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care*. London: Royal College of Physicians (UK), 2010.
- [15] **S. Jouneau et al.**, « Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary) », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 34, n° 4, p. 282- 322, avr. 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2017.03.034.
- [16] **T. Seemungal et al.**, « Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 164, n° 9, p. 1618- 1623, nov. 2001, doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2105011.

- [17] « Le système respiratoire et son anatomie », *Alloprof*.
<https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/le-systeme-respiratoire-et-son-anatomie-s1264> (consulté le oct. 05, 2020).
- [18] **J.-M. Alonso**, « Immunité et physiopathologie des infections de l'arbre respiratoire », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 38, n° 8, p. 433- 437, août 2008, doi: 10.1016/j.medmal.2008.06.013.
- [19] **J. P. Mizgerd**, « Acute lower respiratory tract infection », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, n° 7, p. 716- 727, févr. 2008, doi: 10.1056/NEJMra074111.
- [20] **N. Castro et J.-M. Molina**, « Infections respiratoires basses de l'adulte », *EMC - Pneumol.*, vol. 8, p. 1- 20, janv. 2011, doi: 10.1016/S1155-195X(11)50704-2.
- [21] **É. Catherinot, C. Bron, et É. Rivaud**, « 1 Infections respiratoires basses communautaires », p. 38.
- [22] « hcspr20140328_vaccgrippesaispersageesprofsante.pdf ». Consulté le: oct. 07, 2020. [En ligne]. Disponible sur:
https://www.mesvaccins.net/textes/hcspr20140328_vaccgrippesaispersageesprofsante.pdf.
- [23] **G. J. Huchon, G. Gialdroni-Grassi, P. Léophonte, F. Manresa, T. Schaberg, et M. Woodhead**, « Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey », *Eur. Respir. J.*, vol. 9, n° 8, p. 1590- 1595, août 1996, doi: 10.1183/09031936.96.09081590.
- [24] **D. Guillemot et al.**, « Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 51, n° 1, p. 61- 68, janv. 1998, doi: 10.1016/s0895-4356(97)00221-7.
- [25] **J. Gaillat et P. Léophonte**, « [Pneumococcal vaccination: renewed awareness?] », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 57, n° 1 Pt 1, p. 3- 5, févr. 2001.
- [26] **M. J. Fine et al.**, « Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis », *JAMA*, vol. 275, n° 2, p. 134- 141, janv. 1996.

- [27] **J.-L. Montastruc et al.**, « Bilan du suivi de PharmacoVigilance des vaccins contre la grippe A(H1N1)v durant la campagne 2009-2010 en France », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 195, n° 6, p. 1309- 1317, juin 2011, doi: 10.1016/S0001-4079(19)31991-0.
- [28] **S. Jain, S. R. Benoit, J. Skarbinski, A. M. Bramley, L. Finelli, et for the 2009 P. I. A. (H1N1) V. H. I. Team**, « Influenza-Associated Pneumonia Among Hospitalized Patients With 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus—United States, 2009 », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, n° 9, p. 1221- 1229, mai 2012, doi: 10.1093/cid/cis197.
- [29] **P. D. Brown et S. A. Lerner**, « Community-acquired pneumonia », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 352, n° 9136, p. 1295- 1302, oct. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)02239-9.
- [30] **J. G. Bartlett, S. F. Dowell, L. A. Mandell, T. M. File, D. M. Musher, et M. J. Fine**, « Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 31, n° 2, p. 347- 382, 2000, doi: 10.1086/313954.
- [31] **M. A. Pfaller, A. F. Ehrhardt, et R. N. Jones**, « Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment », *Am. J. Med.*, vol. 111 Suppl 9A, p. 4S-12S; discussion 36S-38S, déc. 2001, doi: 10.1016/s0002-9343(01)01025-7.
- [32] **T. M. File**, « Community-acquired pneumonia », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 362, n° 9400, p. 1991- 2001, déc. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)15021-0.
- [33] **D. Lieberman et al.**, « Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 167, n° 3, p. 406- 410, févr. 2003, doi: 10.1164/rccm.200209-996OC.

- [34] **J. M. Miller et al.**, « A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 67, n° 6, p. e1- e94, août 2018, doi: 10.1093/cid/ciy381.
- [35] **E. Monsó et al.**, « Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 152, n° 4 Pt 1, p. 1316- 1320, oct. 1995, doi: 10.1164/ajrccm.152.4.7551388.
- [36] **K. F. Rabe et al.**, « Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 176, n° 6, p. 532- 555, sept. 2007, doi: 10.1164/rccm.200703-456SO.
- [37] **R. Guthrie**, « Community-acquired lower respiratory tract infections: etiology and treatment », *Chest*, vol. 120, n° 6, p. 2021- 2034, déc. 2001, doi: 10.1378/chest.120.6.2021.
- [38] **Leophonte P-E, Birot P, Rouquet RM, Didier A.**, « Stratégie antibiotique probabiliste au cours des infections respiratoires basses de l'adulte (immunodéprimé exclu) Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS ed; 2000. » .
- [39] **S. B. Greenberg**, « Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease », *Am. J. Med.*, vol. 112 Suppl 6A, p. 28S-32S, avr. 2002, doi: 10.1016/s0002-9343(01)01061-0.
- [40] **L. S. G. E. Howard, M. Sillis, M. C. Pasteur, A. V. Kamath, et B. D. W. Harrison**, « Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the last 20 years », *J. Infect.*, vol. 50, n° 2, p. 107- 113, févr. 2005, doi: 10.1016/j.jinf.2004.05.003.
- [41] « **Update to the Latin American Thoracic Society (ALAT) Recommendations on Community-Acquired Pneumonia** », *Arch. Bronconeumol.*, vol. 40, n° 8, p. 364- 374, août 2004, doi: 10.1016/S1579-2129(06)60322-4.

- [42] **M. R. Hammerschlag**, « Chlamydia pneumoniae and the lung », *Eur. Respir. J.*, vol. 16, n° 5, p. 1001- 1007, nov. 2000, doi: 10.1183/09031936.00.16510010.
- [43] **A. Gacouin, Y. Le Tulzo, C. Camus, et R. Thomas**, « Légionelloses graves en réanimation », *Réanimation*, vol. 12, n° 3, p. 198- 204, mai 2003, doi: 10.1016/S1624-0693(03)00043-4.
- [44] **S. Ewig**, « Community-acquired pneumonia: definition, epidemiology, and outcome », *Semin. Respir. Infect.*, vol. 14, n° 2, p. 94- 102, juin 1999.
- [45] **P. Moine, J. B. Vercken, S. Chevret, C. Chastang, et P. Gajdos**, « Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit », *Chest*, vol. 105, n° 5, p. 1487- 1495, mai 1994, doi: 10.1378/chest.105.5.1487.
- [46] **V. Gant et S. Parton**, « Community-acquired pneumonia », *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 6, n° 3, p. 226- 233, mai 2000, doi: 10.1097/00063198-200005000-00011.
- [47] **J. Macfarlane et al.**, « Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community », *Thorax*, vol. 56, n° 2, p. 109- 114, févr. 2001, doi: 10.1136/thorax.56.2.109.
- [48] **M. S. Niederman et al.**, « Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 163, n° 7, p. 1730- 1754, juin 2001, doi: 10.1164/ajrccm.163.7.at1010.
- [49] **P. D. R. Johnson, L. B. Irving, et J. D. Turnidge**, « 3: Community-acquired pneumonia », *Med. J. Aust.*, vol. 176, n° 7, p. 341- 347, avr. 2002.
- [50] **J. Roig, M. Sabria, et M. L. Pedro-Botet**, « Legionella spp.: community acquired and nosocomial infections », *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 16, n° 2, p. 145- 151, avr. 2003, doi: 10.1097/00001432-200304000-00011.

- [51] **J. Andrews, B. Nadjm, V. Gant, et N. Shetty**, « Community-acquired pneumonia », *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 9, n° 3, p. 175- 180, mai 2003, doi: 10.1097/00063198-200305000-00004.
- [52] **A. R. Falsey, P. A. Hennessey, M. A. Formica, C. Cox, et E. E. Walsh**, « Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 17, p. 1749- 1759, avr. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa043951.
- [53] **P. Y. Bochud et al.**, « Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study », *Medicine (Baltimore)*, vol. 80, n° 2, p. 75- 87, mars 2001, doi: 10.1097/00005792-200103000-00001.
- [54] **R. Menéndez et al.**, « Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 159, n° 6, p. 1868- 1873, juin 1999, doi: 10.1164/ajrccm.159.6.9807070.
- [55] **J. Honda et al.**, « Clinical use of capillary PCR to diagnose Mycoplasma pneumonia », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 38, n° 4, p. 1382- 1384, avr. 2000, doi: 10.1128/JCM.38.4.1382-1384.2000.
- [56] **L. A. Mandell, T. J. Marrie, R. F. Grossman, A. W. Chow, et R. H. Hyland**, « Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 31, n° 2, p. 383- 421, août 2000, doi: 10.1086/313959.
- [57] **J. L. Klein, Z. Petrovic, D. Treacher, et J. Edgeworth**, « Severe community-acquired pneumonia caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: first reported case in the United Kingdom », *Intensive Care Med.*, vol. 29, n° 8, p. 1399, 2003, doi: 10.1007/s00134-003-1844-6.

- [58] **C. M. Luna et al.**, « Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina », *Chest*, vol. 118, n° 5, p. 1344- 1354, nov. 2000, doi: 10.1378/chest.118.5.1344.
- [59] **N. Sopena et al.**, « Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias », *Chest*, vol. 113, n° 5, p. 1195- 1200, mai 1998, doi: 10.1378/chest.113.5.1195.
- [60] « BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults », *Thorax*, vol. 56, n° Suppl 4, p. iv1- iv64, déc. 2001, doi: 10.1136/thorax.56.suppl_4.iv1.
- [61] **M. Ruiz et al.**, « Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 160, n° 2, p. 397- 405, août 1999, doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9808045.
- [62] **M. Mineshita, Y. Nakamori, Y. Seida, et S. Hiwatashi**, « Legionella pneumonia due to exposure to 24-hour bath water contaminated by Legionella pneumophila serogroup-5 », *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 44, n° 6, p. 662- 665, juin 2005, doi: 10.2169/internalmedicine.44.662.
- [63] **F. Arancibia et al.**, « Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and pseudomonas aeruginosa: incidence, risk, and prognosis », *Arch. Intern. Med.*, vol. 162, n° 16, p. 1849- 1858, sept. 2002, doi: 10.1001/archinte.162.16.1849.
- [64] **F. Philippart**, « Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'immunocompétent. Partie concernant les définitions, l'épidémiologie et les éléments du diagnostic », *Med. Mal. Infect.*, vol. 36, n° 11, p. 784- 802, 2006, doi: 10.1016/j.medmal.2006.07.017.
- [65] **D. Benhamou**, « Démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'infection bronchique et pulmonaire aiguë chez l'immunocompétent », *EMC - Médecine*, vol. 1, n° 4, p. 281- 294, août 2004, doi: 10.1016/j.emcmed.2004.02.002.

- [66] « Infections respiratoires basses de l'adulte: pneumonie communautaire et bronchite aiguë », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 29, n° 4, p. 237- 257, avr. 1999, doi: 10.1016/S0399-077X(99)80032-8.
- [67] **N. MacIntyre et Y. C. Huang**, « Acute Exacerbations and Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 5, n° 4, p. 530- 535, mai 2008, doi: 10.1513/pats.200707-088ET.
- [68] **N. R. Anthonisen, J. Manfreda, C. P. Warren, E. S. Hershfield, G. K. Harding, et N. A. Nelson**, « Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease », *Ann. Intern. Med.*, vol. 106, n° 2, p. 196- 204, févr. 1987, doi: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
- [69] **F. Z. Khouchilia, W. El Khattabi, L. Qassimi, A. Aichane, et H. Afif**, « Profil bactériologique de surinfection de dilatation des bronches », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 32, p. A142, janv. 2015, doi: 10.1016/j.rmr.2014.10.079.
- [70] [**R. Manchanda**, « Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 23, n° 4, p. 131- 140, sept. 2006, doi: 10.1016/S0761-8425(06)71804-6.
- [71] **S. Timsit**, « 36 - Bronchite aiguë », in *Urgences Pédiatriques (Cinquième Édition)*, G. Chéron, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2018, p. 319- 322.
- [72] **L. A. Mandell et al.**, « Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 44 Suppl 2, p. S27- 72, mars 2007, doi: 10.1086/511159.
- [73] **J. T. Hagaman, G. W. Rouan, R. T. Shipley, et R. J. Panos**, « Admission chest radiograph lacks sensitivity in the diagnosis of community-acquired pneumonia », *Am. J. Med. Sci.*, vol. 337, n° 4, p. 236- 240, avr. 2009, doi: 10.1097/MAJ.0b013e31818ad805.
- [74] **T. Franquet**, « Imaging of pneumonia: trends and algorithms », *Eur. Respir. J.*, vol. 18, n° 1, p. 196- 208, juill. 2001, doi: 10.1183/09031936.01.00213501.

- [75] **D. M. Musher et A. R. Thorner**, « Community-Acquired Pneumonia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 17, p. 1619- 1628, oct. 2014, doi: 10.1056/NEJMra1312885.
- [76] **A. M. Gharib et E. J. Stern**, « Radiology of pneumonia », *Med. Clin. North Am.*, vol. 85, n° 6, p. 1461- 1491, x, nov. 2001, doi: 10.1016/s0025-7125(05)70391-6.
- [77] **R. M. Shah, S. Gupta, E. Angeid-Backman, et J. O'Donnell**, « Pneumococcal pneumonia in patients requiring hospitalization: effects of bacteremia and HIV seropositivity on radiographic appearance », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 175, n° 6, p. 1533- 1536, déc. 2000, doi: 10.2214/ajr.175.6.1751533.
- [78] **K. D. Eggli et B. Newman**, « Nodules, masses, and pseudomasses in the pediatric lung », *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 31, n° 3, p. 651- 666, mai 1993.
- [79] **T. Franquet**, « Imaging of Community-acquired Pneumonia », *J. Thorac. Imaging*, vol. 33, n° 5, p. 282- 294, sept. 2018, doi: 10.1097/RTI.0000000000000347.
- [80] **S. R. Kini**, « Pulmonary Involvement in Immunocompromised Hosts », in *Color Atlas of Pulmonary Cytopathology*, S. R. Kini, Éd. New York, NY: Springer, 2002, p. 175- 180.
- [81] **S. L. Primack et N. L. Müller**, « High-resolution computed tomography in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patient », *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 32, n° 4, p. 731- 744, juill. 1994.
- [82] **D. Jeanbourquin et al.**, « Imagerie moderne des pneumonies infectieuses aiguës », *EMC - Radiol.*, vol. 1, n° 1, p. 98- 129, févr. 2004, doi: 10.1016/j.emcrad.2003.10.002.
- [83] **C. P. Heussel et al.**, « Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 17, n° 3, p. 796- 805, mars 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.3.796.
- [84] **C. J. Herold et J. G. Sailer**, « Community-acquired and nosocomial pneumonia », *Eur. Radiol.*, vol. 14 Suppl 3, p. E2-20, mars 2004, doi: 10.1007/s00330-003-2162-7.

- [85] **S. A. Worthy, J. D. Flint, et N. L. Müller**, « Pulmonary complications after bone marrow transplantation: high-resolution CT and pathologic findings. », *RadioGraphics*, vol. 17, n° 6, p. 1359- 1371, nov. 1997, doi: 10.1148/radiographics.17.6.9397451.
- [86] **J. G. Im, H. Itoh, K. S. Lee, et M. C. Han**, « CT-pathology correlation of pulmonary tuberculosis », *Crit. Rev. Diagn. Imaging*, vol. 36, n° 3, p. 227- 285, 1995.
- [87] **K. P. Levin et al.**, « Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 16, n° 9, p. 590- 598, sept. 2001, doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009590.x.
- [88] **M. Neuville, C. Vinclair, R. Cally, et L. Bouadma**, « Place des biomarqueurs dans la prise en charge des infections pulmonaires », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 36, n° 3, p. 405- 414, mars 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2018.09.003.
- [89] **K. Reinhart, M. Meisner, et F. M. Brunkhorst**, « Markers for sepsis diagnosis: what is useful? », *Crit. Care Clin.*, vol. 22, n° 3, p. 503- 519, ix- x, juill. 2006, doi: 10.1016/j.ccc.2006.03.003.
- [90] **R. G. Wunderink et G. W. Waterer**, « Appropriate microbiological testing in community-acquired pneumonia », *Chest*, vol. 119, n° 1, p. 5- 7, janv. 2001, doi: 10.1378/chest.119.1.5.
- [91] **S. Dahyot, L. Lemee, et M. Pestel-Caron**, « Description et place des techniques bactériologiques dans la prise en charge des infections pulmonaires », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 34, n° 10, p. 1098- 1113, déc. 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2016.07.007.
- [92] **Botterel F, Lachaud L, Pozzetto B, et al.**, « Infections broncho-pulmonaires (hors tuberculose et mucoviscidose). », in *Référentiel en microbiologie Médicale (REMIC)*, 2015, p. 1:179—92.
- [93] **F. Denis**, « Chapitre 17 - Diagnostic bactériologique des infections ORL et pulmonaires, Bactériologie médicale, 2016, Elsevier Masson. p;171-181 », p. 12, 2016.

- [94] **W. W. Reed, G. S. Byrd, R. H. Gates, R. S. Howard, et M. J. Weaver**, « Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. », *West. J. Med.*, vol. 165, n° 4, p. 197- 204, oct. 1996.
- [95] **O. Leroy**, « 04 – Apport des explorations microbiologiques au diagnostic des infections des voies respiratoires basses », *Med. Mal. Infect.*, vol. 36, n° 11, p. 570- 598, 2006, doi: 10.1016/j.medmal.2006.07.008.
- [96] **A. A. Kalanuria, W. Ziai, W. Zai, et M. Mirski**, « Ventilator-associated pneumonia in the ICU », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 18, n° 2, p. 208, mars 2014, doi: 10.1186/cc13775.
- [97] **R. F. Grossman et A. Fein**, « Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary », *Chest*, vol. 117, n° 4 Suppl 2, p. 177S-181S, avr. 2000, doi: 10.1378/chest.117.4_suppl_2.177s.
- [98] **N. Wimberley, L. J. Faling, et J. G. Bartlett**, « A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture », *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 119, n° 3, p. 337- 343, mars 1979, doi: 10.1164/arrd.1979.119.3.337.
- [99] « Prélèvement des sécrétions bronchopulmonaires », *microbiologiemedicale.fr*. <https://microbiologiemedicale.fr/prelevement-secretions-bronchopulmonaires-crachat-bbp-lba/> (consulté le oct. 26, 2020).
- [100] **M. Casetta et al.**, « Diagnosis of Nosocomial Pneumonia in Cancer Patients Undergoing Mechanical Ventilation », *Chest*, vol. 115, n° 6, p. 1641- 1641, juin 1999.
- [101] **B. Rosón, J. Carratalà, R. Verdaguer, J. Dorca, F. Manresa, et F. Gudiol**, « Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 31, n° 4, p. 869- 874, oct. 2000, doi: 10.1086/318151.

- [102] **M. L. Metersky, A. Ma, D. W. Bratzler, et P. M. Houck**, « Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 169, n° 3, p. 342- 347, févr. 2004, doi: 10.1164/rccm.200309-1248OC.
- [103] **G. Ishikawa et al.**, « Impact of Blood Cultures on the Changes of Treatment in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia », *Open Respir. Med. J.*, vol. 7, p. 60- 66, juill. 2013, doi: 10.2174/1874306401307010060.
- [104] **Accoceberry I, Cornet M, Lamy B.**, « Bactériémies et fongémies - hémocultures », in *Référentiel en microbiologie médicale (REMIC 5.1)*. Société Française de Microbiologie, 2015, p. 125–37.
- [105] **J. E. Clark**, « Determining the microbiological cause of a chest infection », *Arch. Dis. Child.*, vol. 100, n° 2, p. 193- 197, févr. 2015, doi: 10.1136/archdischild-2013-305742.
- [106] **N. Phin et al.**, « Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 14, n° 10, p. 1011- 1021, oct. 2014, doi: 10.1016/S1473-3099(14)70713-3.
- [107] **G. R. Pesola**, « Urinary Antigen Test for Pneumococcal Pneumonia », *Chest*, vol. 120, n° 5, p. 1749- 1750, nov. 2001, doi: 10.1378/chest.120.5.1748.
- [108] **N. Sopena et al.**, « Factors related to persistence of Legionella urinary antigen excretion in patients with legionnaires' disease », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 21, n° 12, p. 845- 848, déc. 2002, doi: 10.1007/s10096-002-0839-5.
- [109] **J. W. Mercante et J. M. Winchell**, « Current and emerging Legionella diagnostics for laboratory and outbreak investigations », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 28, n° 1, p. 95- 133, janv. 2015, doi: 10.1128/CMR.00029-14.
- [110] **A. Sinclair, X. Xie, M. Teltscher, et N. Dendukuri**, « Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 51, n° 7, p. 2303- 2310, juill. 2013, doi: 10.1128/JCM.00137-13.

- [111] **J. Y. Song, B. W. Eun, et M. H. Nahm**, « Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward », *Infect. Chemother.*, vol. 45, n° 4, p. 351- 366, déc. 2013, doi: 10.3947/ic.2013.45.4.351.
- [112] « **Risque lié aux légionelles** Guide d’investigation et d’aide à la gestion. Collection Avis et Rapports. Haut Conseil de la santé publique/ Juillet 2013 ». Consulté le: nov. 06, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bretagne.ars.sante.fr/sites/default/files/2016-12/2013%20HCSP.pdf>.
- [113] **E. Masson**, « Infections humaines à mycoplasmes », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/134413/infections-humaines-a-mycoplasmes> (consulté le nov. 06, 2020).
- [114] **M. F. C. Beersma, K. Dirven, A. P. van Dam, K. E. Templeton, E. C. J. Claas, et H. Goossens**, « Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the “gold standard” », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, n° 5, p. 2277- 2285, mai 2005, doi: 10.1128/JCM.43.5.2277-2285.2005.
- [115] **E. Masson**, « Méthodes de diagnostic des infections à Chlamydiae : directes et/ou sérodiagnostic ? Que choisir ? », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/939857/article/methodes-de-diagnostic-des-infections-a-chlamydiae> (consulté le nov. 06, 2020).
- [116] **M. Leruez-Ville**, « Diagnostic virologique des infections respiratoires☆ », *Arch. Pediatr.*, vol. 14, n° 4, p. 404- 409, avr. 2007, doi: 10.1016/j.arcped.2007.02.004.
- [117] **W. K. Aldous, K. Gerber, E. W. Taggart, J. Thomas, D. Tidwell, et J. A. Daly**, « A comparison of Binax NOW to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 49, n° 4, p. 265- 268, août 2004, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2004.04.005.
- [118] **R. Slinger, R. Milk, I. Gaboury, et F. Diaz-Mitoma**, « Evaluation of the QuickLab RSV Test, a New Rapid Lateral-Flow Immunoassay for Detection of Respiratory

Syncytial Virus Antigen », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 42, n° 8, p. 3731- 3733, août 2004, doi: 10.1128/JCM.42.8.3731-3733.2004.

- [119] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec), A. Dubé, É. Potvin, M. Lebrun, et M. de Guise, *TAAN multiplex respiratoire (8 cibles et plus): rapport en appui à l'outil d'aide à la décision*. 2019.
- [120] **Netgen**, « Diagnostic moléculaire des maladies infectieuses pour la pratique ambulatoire », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-445/Diagnostic-moleculaire-des-maladies-infectieuses-pour-la-pratique-ambulatoire> (consulté le nov. 08, 2020).
- [121] **J. Lamoril, M. Bogard, N. Ameziane, J.-C. Deybach, et P. Bouizegarène**, « Biologie moléculaire et microbiologie clinique en 2007 », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 22, n° 2, p. 73- 94, avr. 2007, doi: 10.1016/j.immbio.2006.11.002.
- [122] **P. Cherpillod, Y. Thomas, M. Schibler, et L. Kaiser**, « Nouveaux virus: mythe, fantasma ou réalité? », *Rev. Médicale Suisse*, vol. 429, n° 10, p. 1004- 1007, 2014.
- [123] **G. Pascarella et al.**, « COVID- 19 diagnosis and management: a comprehensive review », *J. Intern. Med.*, vol. 288, n° 2, p. 192- 206, août 2020, doi: 10.1111/joim.13091.
- [124] **B. I. Eisenstein**, « The polymerase chain reaction. A new method of using molecular genetics for medical diagnosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 322, n° 3, p. 178- 183, janv. 1990, doi: 10.1056/NEJM199001183220307.
- [125] **F. Uhel, L. Zafrani**, et Commission de la recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française, « Nouvelles techniques de biologie moléculaire », *Médecine Intensive Réanimation*, 2019, doi: 10.3166/rea-2019-0119.
- [126] **R. Domiati-Saad et R. H. Scheuermann**, « Nucleic acid testing for viral burden and viral genotyping », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 363, n° 1- 2, p. 197- 205, janv. 2006, doi: 10.1016/j.cccn.2005.05.049.

- [127] **P. T. Monis et S. Giglio**, « Nucleic acid amplification-based techniques for pathogen detection and identification », *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.*, vol. 6, n° 1, p. 2- 12, janv. 2006, doi: 10.1016/j.meegid.2005.08.004.
- [128] **E. A. Mothershed et A. M. Whitney**, « Nucleic acid-based methods for the detection of bacterial pathogens: present and future considerations for the clinical laboratory », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 363, n° 1- 2, p. 206- 220, janv. 2006, doi: 10.1016/j.cccn.2005.05.050.
- [129] « **Techniques** de biologie moléculaire- ClinicalKey ». <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/book/3-s2.0-B9782294769283000032?scrollTo=%23hl0000242> (consulté le nov. 15, 2020).
- [130] **Netgen**, « Pneumologie Applications de haute technologie : GeneXpert, coils et thermoplastie bronchique », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-412-413/Pneumologie-Applications-de-haute-technologie-GeneXpert-coils-et-thermoplastie-bronchique#B2> (consulté le nov. 08, 2020).
- [131] **V. Mathys et al.**, « La PCR en temps réel : principe et application en infectiologie », *Antibiotiques*, vol. 9, n° 3, p. 205- 211, sept. 2007, doi: 10.1016/S1294-5501(07)91380-1.
- [132] **A. Dumoulin, G. Praz, A. Bonnet Pierroz, L. Tissières Lovey**, Institut Central (ICHV), Hôpital du Valais, Sion, « Diagnostic des infections respiratoires communes : quel test dans quel cas ? », p. Vol. 16, N° 7, août 2014.
- [133] **M. Welti, K. Jatton, M. Altwegg, R. Sahli, A. Wenger, et J. Bille**, « Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila and Mycoplasma pneumoniae in respiratory tract secretions », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 45, n° 2, p. 85- 95, févr. 2003, doi: 10.1016/s0732-8893(02)00484-4.

- [134] **J. B. Mahony, A. Petrich, et M. Smieja**, « Molecular diagnosis of respiratory virus infections », *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 48, n° 5- 6, p. 217- 249, déc. 2011, doi: 10.3109/10408363.2011.640976.
- [135] **R. Wallihan et O. Ramilo**, « Community-acquired pneumonia in children: current challenges and future directions », *J. Infect.*, vol. 69 Suppl 1, p. S87-90, nov. 2014, doi: 10.1016/j.jinf.2014.07.021.
- [136] **C. K. Lippincott, M. B. Miller, E. B. Popowitch, C. F. Hanrahan, et A. Van Rie**, « Xpert MTB/RIF assay shortens airborne isolation for hospitalized patients with presumptive tuberculosis in the United States », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 59, n° 2, p. 186- 192, juill. 2014, doi: 10.1093/cid/ciu212.
- [137] **Netgen**, « PCR en microbiologie : de l'amplification de l'ADN à l'interprétation du résultat », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-106/32181> (consulté le nov. 15, 2020).
- [138] **E. Masson**, « Apport de la biologie moléculaire au diagnostic bactériologique », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/192820/apport-de-la-biologie-moleculaire-au-diagnostic-ba> (consulté le nov. 16, 2020).
- [139] **E. Masson**, « La révolution de l'approche syndromique », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1248759/la-revolution-de-l-approche-syndromique> (consulté le nov. 17, 2020).
- [140] « Panels and Syndromic Testing in Clinical Microbiology- ClinicalKey ». <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/journal/1-s2.0-S027227122030055X> (consulté le nov. 17, 2020).
- [141] « Impact et place des tests syndromiques rapides –Mardi 10 avril 2018sdb_biom_180410_approche syndromique_b.visseaux_h.jacquier.pdf ». Consulté le: nov. 17, 2020. [En ligne]. Disponible sur:

http://www.sdbio.eu/images/stories/3_DOCS_SDB/sdb_bio-m_180410_approche%20syndromique_b.visseaux_h.jacquier.pdf.

- [142] **C. Bertholom**, « Diagnostic des infections respiratoires par approche syndromique », *Option/Bio*, vol. 28, n° 555- 556, p. 20- 22, janv. 2017, doi: 10.1016/S0992-5945(17)30023-5.
- [143] **K. E. Hanson et M. R. Couturier**, « Multiplexed Molecular Diagnostics for Respiratory, Gastrointestinal, and Central Nervous System Infections », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 63, n° 10, p. 1361- 1367, nov. 2016, doi: 10.1093/cid/ciw494.
- [144] **P. Ramanan, A. L. Bryson, M. J. Binnicker, B. S. Pritt, et R. Patel**, « Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 31, n° 1, 2018, doi: 10.1128/CMR.00024-17.
- [145] **N. Pecora et D. A. Milner**, « New Technologies for the Diagnosis of Infection », in *Diagnostic Pathology of Infectious Disease*, Elsevier, 2018, p. 104- 117.
- [146] **P. B. Danielson, H. E. McKiernan, et K. M. Legg**, « Chapter 5 - Integrated Polymerase Chain Reaction Technologies (Sample-to-Answer Technologies) », in *Molecular Diagnostics (Third Edition)*, G. P. Patrinos, Éd. Academic Press, 2017, p. 59- 78.
- [147] « **BIOFIRE®** Respiratory 2.1 plus Panel », *bioMérieux Clinical Diagnostics*, oct. 28, 2020. BIOFIRE FILMARRAY Respiratory Panel (consulté le nov. 18, 2020).
- [148] « **BIOFIRE FILMARRAY Pneumonia plus Panel** », *bioMérieux Clinical Diagnostics*, nov. 12, 2020. The BIOFIRE FILMARRAY Pneumonia plus Panel enables rapid and accurate automated testing for 27 bacteria and viruses that cause pneumonia and other lower respiratory tract infections (LRTI), as well as for 7 genetic markers of antibiotic resistance. (consulté le nov. 18, 2020).
- [149] **E. B. Popowitch, S. S. O'Neill, et M. B. Miller**, « Comparison of the Biofire FilmArray RP, Genmark eSensor RVP, Luminex xTAG RVPv1, and Luminex

xTAG RVP Fast Multiplex Assays for Detection of Respiratory Viruses », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 51, n° 5, p. 1528- 1533, mai 2013, doi: 10.1128/JCM.03368-12.

- [150] **J. H. K. Chen et al.**, « Clinical Evaluation of the New High-Throughput Luminex NxTAG Respiratory Pathogen Panel Assay for Multiplex Respiratory Pathogen Detection », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 54, n° 7, p. 1820- 1825, juill. 2016, doi: 10.1128/JCM.00517-16.
- [151] **I. Y. Yoo et al.**, « Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel for rapid detection of respiratory bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in sputum and endotracheal aspirate specimens », *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 95, p. 326- 331, juin 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.024.
- [152] **U. Rappo et al.**, « Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes in Adult Patients », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 54, n° 8, p. 2096- 2103, août 2016, doi: 10.1128/JCM.00549-16.
- [153] « Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients », *J. Pediatr.*, vol. 173, p. 196-201.e2, juin 2016, doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.050.
- [154] **B. B. Rogers et al.**, « Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 139, n° 5, p. 636- 641, mai 2015, doi: 10.5858/arpa.2014-0257-OA.
- [155] **N. J. Brendish et al.**, « Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial », *Lancet Respir. Med.*, vol. 5, n° 5, p. 401- 411, mai 2017, doi: 10.1016/S2213-2600(17)30120-0.
- [156] **J. B. Mahony et al.**, « Cost Analysis of Multiplex PCR Testing for Diagnosing Respiratory Virus Infections », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 47, n° 9, p. 2812- 2817, sept. 2009, doi: 10.1128/JCM.00556-09.
- [157] **R. E. Nelson et al.**, « Economic Analysis of Rapid and Sensitive Polymerase Chain Reaction Testing in the Emergency Department for Influenza Infections in

Children », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 34, n° 6, p. 577–582, juin 2015, doi: 10.1097/INF.0000000000000703.

- [158] **A. Dalpke, S. Zimmermann, et P. Schnitzler**, « Underdiagnosing of *Mycoplasma pneumoniae* infections as revealed by use of a respiratory multiplex PCR panel », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 86, n° 1, p. 50- 52, sept. 2016, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.06.013.
- [159] « Une nouvelle ère dans le diagnostic microbiologique | Result In Brief | CORDIS | European Commission ». <https://cordis.europa.eu/article/id/154515-new-era-in-microbiology-diagnostics/fr> (consulté le nov. 19, 2020).
- [160] **W. Gu, S. Miller, et C. Y. Chiu**, « Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection », *Annu. Rev. Pathol.*, vol. 14, p. 319- 338, 24 2019, doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751.
- [161] **P. D. Tamma et al.**, « Applying Rapid Whole-Genome Sequencing To Predict Phenotypic Antimicrobial Susceptibility Testing Results among Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 63, n° 1, 2019, doi: 10.1128/AAC.01923-18.
- [162] **K. Zhou et al.**, « Characterization of a CTX-M-15 Producing *Klebsiella Pneumoniae* Outbreak Strain Assigned to a Novel Sequence Type (1427) », *Front. Microbiol.*, vol. 6, 2015, doi: 10.3389/fmicb.2015.01250.
- [163] **S. L. Mitchell et P. J. Simmer**, « Next-Generation Sequencing in Clinical Microbiology: Are We There Yet? », *Clin. Lab. Med.*, vol. 39, n° 3, p. 405- 418, 2019, doi: 10.1016/j.cll.2019.05.003.
- [164] **K. Hasegawa, J. M. Mansbach, et C. A. Camargo**, « Infectious pathogens and bronchiolitis outcomes », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 12, n° 7, p. 817- 828, juill. 2014, doi: 10.1586/14787210.2014.906901.
- [165] **C. Chartrand, M. M. G. Leeflang, J. Minion, T. Brewer, et M. Pai**, « Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis », *Ann. Intern. Med.*, vol. 156, n° 7, p. 500- 511, avr. 2012, doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403.

- [166] **K. C. Carroll et L. L. Adams**, « Lower Respiratory Tract Infections », *Microbiol. Spectr.*, vol. 4, n° 4, 2016, doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0029-2016.
- [167] « 3.11.6 Bordetella Cultures | 3.11 Respiratory Tract Cultures ». <https://www.clinmicronow.org/doi/abs/10.1128/9781683670438.CMPH.ch3.11-6> (consulté le nov. 20, 2020).
- [168] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), « Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 58, n° 1, p. 7- 10, janv. 2009.
- [169] **S. M. Smith, T. Fahey, J. Smucny, et L. A. Becker**, « Antibiotics for acute bronchitis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 6, p. CD000245, 19 2017, doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.
- [170] **P. Wark**, « Bronchitis (acute) », *BMJ Clin. Evid.*, vol. 2015, juill. 2015.
- [171] **E. L. Hewlett et K. M. Edwards**, « Clinical practice. Pertussis--not just for kids », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 12, p. 1215- 1222, mars 2005, doi: 10.1056/NEJMcp041025.
- [172] **HCSP**, « Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, juill. 2014. Consulté le: nov. 21, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=461>.
- [173] **L. A. Mandell et al.**, « Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 44 Suppl 2, p. S27-72, mars 2007, doi: 10.1086/511159.
- [174] **J. D. Chalmers et al.**, « Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 53, n° 6, p. 503- 511, sept. 2011, doi: 10.1093/cid/cir463.

- [175] **M. J. Fine et al.**, « A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 336, n° 4, p. 243- 250, janv. 1997, doi: 10.1056/NEJM199701233360402.
- [176] **H. Kwas, H. Rouis, E. Ben-Jemia, A. Khattab, I. Zendah, et H. Ghédira**, « Valeur pronostique de la CRP dans les pneumopathies infectieuses du sujet âgé : corrélation avec le score de Fine et CURB 65 », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, p. A250- A251, janv. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2017.10.586.
- [177] **L. Malinowski, A. Brunel, B. Bailly, C. Chirouze, et K. Bouiller**, « Comparaison des scores de sévérité dans les pneumonies à SARS-CoV-2 », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 50, n° 6, Supplement, p. S83- S84, sept. 2020, doi: 10.1016/j.medmal.2020.06.167.
- [178] **D. Basille**, « Infections respiratoires basses de l'adulte », in *EMC pneumologie*, vol. Volume31>n°3>juillet2020, 2020.
- [179] **C. Chidiac**, « Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 41, n° 5, p. 221- 228, mai 2011, doi: 10.1016/j.medmal.2010.10.001.
- [180] **M. Woodhead et al.**, « Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 17, n° s6, p. E1- E59, 2011, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>.
- [181] **C. Chidiac**, « Management of lower respiratory tract infections in immunocompetent adults (community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease): The challenge of a new consensus conference », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 36, p. 535- 7, nov. 2006, doi: 10.1016/j.medmal.2006.10.002.
- [182] **K. Loens, L. Van Heirstraeten, S. Malhotra-Kumar, H. Goossens, et M. Ieven**, « Optimal Sampling Sites and Methods for Detection of Pathogens Possibly Causing

Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 47, n° 1, p. 21- 31, janv. 2009, doi: 10.1128/JCM.02037-08.

- [183] **J. S. Lee, D. L. Giesler, W. F. Gellad, et M. J. Fine**, « Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review », *JAMA*, vol. 315, n° 6, p. 593- 602, févr. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0115.
- [184] **C. Wintenberger et al.**, « Proposal for shorter antibiotic therapies », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 47, n° 2, p. 92- 141, mars 2017, doi: 10.1016/j.medmal.2017.01.007.
- [185] **B. Demoré et A. Charmillon**, « Traitement des infections respiratoires basses et hautes », *Pharm. Clin. Thérapeutique*, p. 801-814.e1, 2018, doi: 10.1016/B978-2-294-75077-9.00044-X.
- [186] **S. Jouneau et al.**, « Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary) », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 34, n° 4, p. 282- 322, avr. 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2017.03.034.
- [187] **J. E. McElhaney, M. K. Andrew, et S. A. McNeil**, « Estimating influenza vaccine effectiveness: Evolution of methods to better understand effects of confounding in older adults », *Vaccine*, vol. 35, n° 46, p. 6269- 6274, 01 2017, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.084.
- [188] **L. A. Jackson et al.**, « Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults », *Vaccine*, vol. 31, n° 35, p. 3577- 3584, août 2013, doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.085.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الانسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدي في الاول.
 - < وألا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الانسانية منذ نشأتها.
 - < وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الانسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 422

سنة : 2020

مساهمة البيولوجيا الجزيئية في تشخيص التهابات الجهاز التنفسي المنخفضة الحادة في المجتمع

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة إخلص لقصير

المزادة في 24 شتبر 1994 بسلا

من المديرية الملكية لمصلحة الصحة العسكرية _ الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : عدوى الجهاز التنفسي ، علم الجراثيم التقليدي، البيولوجيا الجزيئية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرفة

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة مريم الشادلي

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد غاوزي

عضوة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذ في طب الكيمياء الحيوية